

**LIPOATROPHISCHER DIABETES
BERICHT ÜBER EINEN NEUEN FALL**

109

Otmar Seidl

—

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

LIPOATROPHISCHER DIABETES
BERICHT ÜBER EINEN NEUEN FALL

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Otmar Seidl

aus

München

1 9 7 4

e) Verdauungssystem	78
f) Gebiß	79
g) Augen	79
h) Leber	81
i) Milz	82
j) Lymphknoten	83
k) HNO-Bereich	83
l) Geschlechtsorgane	83
m) Niere und ableitende Harnwege	84
n) ZNS	84
o) Psyche	86
p) Endokrinologie	87
3. Beurteilung der Befunde des Routinelabors	88
4. Verhalten des Stoffwechsel	
a) Kohlenhydratstoffwechsel	90
b) Fettstoffwechsel	96
c) Insulin	97
5. Zusammenfassung der Verlaufsbeobachtung vom Stoffwechselgeschehen	98
D) Experimenteller Teil	
1. Versuche	100
a) Versuch 1	101
b) Versuch 2	110
c) Versuch 3	113
d) Versuch 4	116
e) Versuch 5	117
2. Zusammenfassende Beurteilung der Versuchs- ergebnisse	120
E) Diskussion	122
F) Zusammenfassung	135
G) Anhang und Literaturverzeichnis	
1. Befunde	
a) Fachärztliche Untersuchungen (Augen, Zähne, HNO, Gynäkologie, Psychodiagnostik)	137 - 141

b) Physikalische Befunde, EEG, Grundumsatz, Blutdruck, Pulsfrequenz, Temperatur, Ge- wicht, Größe	141 - 159
c) Laboruntersuchungen (Blutgruppe, Chromo- somenanalyse, Routinelabor, Blut- und Urinzucker, Endokrinologie, Insulinbe- stimmungen)	159 - 202
2. Therapie	203 - 206
3. Literatur	207

A) Lipodystrophie - Lipoatrophischer Diabetes

Begriffsbestimmung und Literaturübersicht

1. Definitionen

Die Lipodystrophie ist nach Seip (1971) gekennzeichnet durch einen mehr oder weniger ausgeprägten Fettverlust im subcutanen und abdominellen Fettgewebe *). Sie ist eine seltene, jedoch schon seit mehr als 3000 Jahren beobachtete Krankheit **), die wegen ihrer bizarren Erscheinungsform und der oft mannigfaltigen Begleiterscheinungen unter verschiedenen Namen beschrieben worden ist. Senior und Gellis (1964) haben sie in ihrem Übersichtsartikel angeführt und nach den Syndromen der partiellen und generalisierten Lipodystrophie aufgegliedert.

Die partielle Lipodystrophie ist nach Ansicht der Autoren erstmals 1885 von Mitchell erwähnt worden. Seither wurden etwas mehr als 200 Fälle veröffentlicht, für die unter anderem folgende Krankheitsbezeichnungen Verwendung fanden: progressive Lipodystrophie (Simons), Barraquer Simons'sche Krankheit, Lipodystrophia facialis, progressive cephalothorakale Lipodystrophie. Die Krankheit ist charakterisiert durch den langsamen progressiven symmetrischen Verlust des subcutanen Fettes der oberen Körperhälfte mit Beginn im Gesicht (er kann darauf auch beschränkt bleiben) bei möglicherweise gleichzeitigem vermehrten Fettansatz in der tiefer gelegenen Körperregion. Die Krankheit beginnt meist in der 1. oder 2. Lebensdekade und betrifft vornehmlich das weibliche Geschlecht.

Daneben gibt es noch weitere Formen partieller Lipodystrophie, die nur einen kleinen Teil des Fettgewebes betreffen und keine symmetrische Anordnung aufweisen. Beispiele

Anm. *) Von vielen Autoren wird dagegen von einem "loss of adipose tissue" gesprochen. Dies ist sicher unkorrekt, da immer Adipocyten gefunden werden, wenn auch mit äußerst geringem oder fehlendem Fettgehalt (Seip '71)

**) So berichten Senior und Gellis (1964) über eine Lipodystrophie bei Pharao Amenophis IV.

dafür sind die Hemiatrophia faciei oder streng auf einzelne Dermatome beschränkte Fettverluste (McKean et al., 1970).

Die generalisierte Lipodystrophie betrifft dagegen das gesamt subcutane und intraabdominelle Fettgewebe und wird von Seip und Trygstad (1963) in zwei Typen unterteilt:

1. congenitaler, erblicher Typ mit Muskelhypertrophie, beschleunigter Wachstumsrate und Störungen im Kohlenhydrat und Fettstoffwechsel; nach den Veröffentlichungen von Berardinelli (1954) und Seip (1959) auch Berardinelli-Seip Syndrom genannt *).
2. erworbener Typ mit Krankheitsbeginn in der Kindheit oder im Erwachsenenalter, oft in zeitlicher Folge einer akuten oder chronischen Krankheit. Besteht gleichzeitig ein lipoatrophischer Diabetes, wird gelegentlich die Bezeichnung Lawrence-Syndrom verwendet. Piscatelli et al. (1970) bezeichnen den erworbenen Typ auch als "later onset form" der generalisierten Lipodystrophie.

Von anderen Autoren wird diese Einteilung nicht aufrechterhalten (Senior und Gellis, 1964; Reed et al., 1965), da beide Typen als Ausdruck eines einzigen Syndroms (Seip-Lawrence-Syndrom nach Reed et al., 1965) aufgefaßt werden müssen.

Auch die strikte Unterscheidung von partieller und totaler Lipodystrophie in zwei über ihre Morphologie hinausgehende grundsätzlich verschiedene Krankheiten (Williams, 1969; Seip, 1971) ist nach Ansicht mancher Autoren nicht unbedingt gerechtfertigt. So konnten Senior und Gellis (1964), bei Durchsicht der über partielle Lipodystrophie veröffentlichten Literatur, mit zunehmendem Alter der Patienten eine immer größer werdende Übereinstimmung mit den klinischen Erscheinungen der totalen Lipodystrophie feststellen. Pis-

Anm. *) Der Leprechaunismus, ein wegen des typischen Aussehens dieser Kranken von Danohue und Uchida (1954) der irischen Mythologie entlehnter Begriff, wird von manchen Autoren als schwere, im Säuglingsalter tödlich verlaufende Spielart der congenitalen Lipodystrophie aufgefaßt (Bamatter, 1964; Reed et al., 1965)

catelli et al. (1970) fanden bemerkenswerte Ähnlichkeiten im Stoffwechselverhalten, Tzagournis et al. (1973) bei beiden Formen erhöhte HGH-Spiegel. Diese Autoren, ebenso Steinberg und Gwinup (1967), nehmen deshalb an, daß die partielle Lipodystrophie nur eine inkomplette Variante der erworbenen Form der Lipodystrophie sei. Senior und Gellis (1964) sprechen von der partiellen als einer Abortivform der generalisierten Lipodystrophie. Trotz dieser auffälligen Beziehungen sollten nach Ansicht aller Autoren beide Krankheiten zumindest rein deskriptiv getrennt werden.

Nach Seip (1971) muß von den Formen der Lipodystrophie der Lipoatrophische Diabetes unterschieden werden. Vielfach aber wird dieser Begriff synonym mit generalisierter Lipodystrophie verwendet, da nach Senior und Gellis (1964) und Reed et al. (1965) sich bei ihr immer früher oder später diese spezielle Zuckerkrankheit einzustellen pflegt. Da aber auch Fälle von Lipoatrophischen Diabetes ohne generalisierten Fettverlust beschrieben worden sind (Aarseth, 1968; Langsch et al., 1969), schlägt Seip (1971) vor, den Namen Lipoatrophischer Diabetes nur zur Bezeichnung eines besonderen Typs von insulinresistenden Diabetes ohne Ketoseneigung bei gleichzeitig hochgradigem Fehlen von Fett im Unterhautgewebe zu verwenden. Fälle von Lipoatrophischen Diabetes finden sich sowohl bei der congenitalen wie bei der erworbenen Form der Lipodystrophie.

Die erste Beschreibung eines Lipoatrophischen Diabetes stammt von Ziegeler (1928). Er berichtet von einer Patientin, bei der es im Alter von 11 Jahren nach anfänglichen Schwellungen zu gänzlichem Fettverlust an den Unter- und Oberschenkeln gekommen ist. 12 Jahren später war auch das Fett am übrigen Körper verschwunden. Gleichzeitig traten eine Leber-, Milz- und Lymphknotenvergrößerung auf. Ein insulinresistenter Diabetes ohne Ketonurie und erhöhter Grundumsatz (40 - 70%) bei normaler Schilddrüsenfunktion wurden festgestellt. Hansen und McQuarrie (1940) beschrieben einen ähnlichen Fall.

1946 führte R. D. Lawrence (er berichtete über einen weiteren Fall) für diese Erkrankung die Bezeichnung Lipoatrophischer Diabetes ein. Lawrence ist der erste, der die wissenschaftliche Bedeutung dieser außerordentlich seltenen Krankheit erkannt hat. So trägt seine Originalarbeit den programmatischen Untertitel: "a case throwing new light on the action of insulin".

Das Interesse an diesem sog. Lawrence-Syndrom hat seither beständig zugenommen. Renold et al. (1965) und Seip (1971) sehen die wissenschaftliche Bedeutung des Lipoatrophischen Diabetes darin, daß durch ihn in zunehmendem Maße die Stoffwechselerforschung auf das lange Zeit für inert und metabolisch uninteressant gehaltene Fettgewebe gerichtet wurde, und davon neue Impulse für die gesamte Diabetesforschung ausgehen könnten. Die Seltenheit der Krankheit bei gleichzeitig großem medizinischen Allgemeininteresse dürfte zur Veröffentlichung eines jeden neuen Falles berechtigen.

Das Syndrom des Lipoatrophischen Diabetes wurde von Lawrence (1946) durch folgende Merkmale charakterisiert:

1. generelle Abwesenheit von subcutanem und intraabdominalem Fett
2. Insulin resistenter Diabetes mit geringer Neigung zu Ketosebildung
3. Hepatosplenomegalie
4. Intensive Hyperlipämie
5. deutliche Erhöhung des Grundumsatzes ohne Vorliegen einer Hyperthyreose

In der folgenden Beschreibung des Krankheitsbildes der generalisierten Lipodystrophie soll die Unterscheidung in einen congenitalen und erworbenen Typ beibehalten werden.

2. Klinik

Während beim congenitalen Typ der Lipodystrophie das generelle Fehlen von Fett im subcutanen Gewebe schon bei Geburt bemerkt werden kann, ist es beim erworbenen Typ Ergebnis einer Entwicklung, die meist vor dem 18., selten nach dem 30.

Lebensjahr beginnt. Davon betroffen sind häufiger Frauen. Gleiche Geschlechtsverteilung findet sich beim congenitalen Typ.

Bei ihm kann im Gegensatz zum erworbenen Typ eine auffällige erbliche Belastung festgestellt werden (familiäre Häufung bei außerordentlich hoher Rate elterlicher Konsanguinität).

In nahezu der Hälfte aller beschriebenen Fälle von erworbener Lipodystrophie läßt sich nach Seip (1971) eine unmittelbar vorhergegangene Krankheit, wie z. B. Malaria, Keuchhusten, Pockenimpfung finden.

Der Fettverlust beginnt meist gleichzeitig am ganzen Körper. Bei Zieglers (1922) Patientin waren der totalen Lipodystrophie Schwellungen an der unteren Extremität im Sinne einer Pfeiffer-Weber-Christians'schen Panniculitis vorausgegangen. Senior und Gellis (1964) und Guihard et al. (1971) berichteten über einen ähnlichen Fall. Die Patientin von Lawrence (1946) entwickelte den Fettverlust zuerst im Gesicht, im Halsbereich und am Schultergürtel, die von Taton et al. (1972) zuerst an der Wade, den Handflächen, den Wangen und den Glutäen.

Der Fettverlust betrifft jedoch nicht nur die Subcutis, sondern auch das perinephritische, retroperitoneale, mesenteriale, epicardiale und Knochenmarksgewebe, meist auch das der Mamma. Im Gegensatz dazu steht ein oft verstärkter Fettgehalt des reticulo-endothelialen Systems. So fand Lawrence (1946) im Knochenmark und Lymphknoten eine große Anzahl sog. Schaumzellen (Lipid Makrophagen). Ebenso wurden Fettablagerung in den Zellen der Leber, der Milz sowie Ablagerungen in der Haut (Xanthome) beschrieben.

Der isotopentechnisch gemessene Gesamtbetrag von Körperfett lag bei einem erwachsenen Lipodystrophiker bei nur 6 % (Normalwert 15 - 25 %) (Le Gennes et al., (1967); Tourniaire et al. (1968) ermittelten 13 %.

Naswi et al. (1966) fanden bei Licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen des Subcutisgewebes überhaupt kei-

ne typischen und normalen adulten Fettzellen, wohl aber solche, die unreifen Adipocyten ähnelten und mit zahlreichen kleinen Fetttröpfchen besetzt waren. Wie bei embryonalen Fettzellen zu erwarten, konnte jedoch kein Glycogen nachgewiesen werden. Nach Insulinbehandlung wurde eine deutliche Steigerung der Pinocytose, als Zeichen verstärkter Zellmembranaktivität, festgestellt. Die Autoren vermuten, daß hier eine pathogenetisch noch ungeklärte Hemmung der Fettspeicherung vorliegen müsse. Über das Vorhandensein auch normaler Fettzellen im Unterhautgewebe bei generalisierter Lipodystrophie berichten Tourniaire et al. (1968).

Nach Lawrence (1946) haben die Talgdrüsen einen normalen Fettgehalt. Auch im cutanen Bereich kommt es bei beiden Formen der generalisierten Lipodystrophie zu auffälligen Störungen. Nahezu konstant bei der congenitalen und relativ häufig bei der erworbenen Form ist eine Acanthosis nigricans. Als bevorzugte Lokalisationen werden die Beugeseiten der großen Gelenke, der Nacken, die periumbilikale Region und Hand- und Fußrücken angegeben. Schleimhautbefall wurde bisher nicht beschrieben. Reed et al. (1965) bemerkten nach der Pubertät einen Rückgang der Prominenz der Effloreszenzen.

Nach Seip (1971) findet sich bei der congenitalen Form schon bei Geburt eine Hypertrichose im Gesicht, Hals, Rumpf und Extremitäten, während sie sich bei der erworbenen Form erst mit Beginn der Lipodystrophie entwickelt. Das oft starke Kopfhaar wird dann erst meist kraus und dick (Senior und Gellis, 1964). Scham- und Achselbehaarung ist normal und geschlechtsdifferenziert.

Eruptive cutane Xantome wurden bisher bei der congenitalen Form nicht, bei der erworbenen jedoch öfter beschrieben. Sie stehen in einem deutlichen Zusammenhang mit der Höhe des Blutfettspiegels. (Lawrence, 1946; Davis und Feiwei, 1957); Boudin et al., 1963; Pavel et al., 1963; Hamwi et al., 1966; Taton et al., 1972). So konnten De Gennes et al. (1967) ex-

perimentell nachweisen, daß es bei großer Fett- und Kohlehydratzufuhr neben ansteigenden Blutlipidwerten und Lebervergrößerung zum Aufschießen von Xanthomen kommen kann. Hamwi et al. (1966) teilten mit, daß bei ihrer Patientin mit lipoatrophischem Diabetes sich nach Beginn der Insulintherapie die Anzahl und Größe der Xanthome merklich verringerte. Dies legt den Verdacht nahe, daß die Hauterscheinungen teilweise auch diabetischen Ursprungs sind. Bevorzugte Lokalisation sind die Ellenbogen, Gesäß, Rückseite der Oberschenkel, Knie und Halsseite. Lawrence (1946) und Hamwi et al. (1966) beschrieben ein generalisiertes Auftreten. Die Xanthome enthalten hauptsächlich Triglyceride.

Nach Seip (1971) kommt es bei Lipodystrophikern auffälligerweise nicht zu abdominellen Koliken, wie sie bei der auch mit eruptiven Xanthomen und Hepatosplenomegalie einhergehenden familiären fettinduzierten Hyperlipämie (Zöllner, 1966) beschrieben wurden.

Über den Befall der Haut mit malassezia furfur berichten Ziegler (1928), Schwartz et al. (1960) und Brunzell et al. (1968).

Eine Kombination mit Psoriasis erwähnen Tzagournis et al. (1973).

Im allgemeinen ist die Haut von Lipodystrophikern trocken, rauh und faltig und ähnelt nach Seip (1971) der von Akromegalen. Häufig werden Hyperpigmentierungen gefunden (Senior und Gellis, 1964).

Die zwischen der kongenitalen und erworbenen Form der generalisierten Lipodystrophie bestehenden Unterschiede bezüglich des beschleunigten Größenwachstums und der Knochenkernreifung, verwischen nach Seip (1971) tendentiell mit je früherem Krankheitsbeginn. Diesbezüglich normale Befunde bei der congenitalen Form teilen Hamwi et al. (1966) und Brunzell et al. (1969) mit. Seip und Trygstad (1963) berichten als Ergebnis ihrer viele Jahre umfassenden Studien an congenitalen Lipodystrophikern: Nach Geburt normal großer Kinder kommt es schon bald zu einem beschleunigten Körperwachstum mit Ausbildung akromegaloider Züge besonders in den ersten

vier Jahren, und zu einer Akzeleration der Knochenkernreifung. Normale weitere Entwicklung bis zur Pubertät. Die danach folgende Abnahme der Wachstumsrate mit Ausgleich der ursprünglichen Übergröße wird von einigen Autoren (Schwartz et al., 1960; Hansen et al., 1961) durch die vorzeitige Knochenreifung erklärt. Wesenberg et al. (1968) beschrieben eine fortgeschrittene Dentition.

Die bei der congenitalen Form immer beobachtete absolute Hypertrophie der Skelettmuskulatur (daß es sich nicht nur um eine im Verhältnis zum fehlenden Unterhautfett relative Hypertrophie handelt, haben Senior und Gellis, 1964; und Seip, 1971 nachgewiesen. Brunzell et al., 1968 maßen erhöhte CPK-Werte im Plasma. Auch von einer vermehrten Kreatinausscheidung im Urin wurde berichtet.) mit erhöhter Kraftleistung ist bei der erworbenen Form (Lawrence, 1946) nicht so oft zu beobachten. So fanden Taton und Mitarbeiter (1972) bei ihrer lipoatrophischen Diabetikerin bei bioptischen Untersuchungen normal große Muskelfasern (bis zu 40 μ Durchmesser) ohne Änderung von Struktur und Faserbündelung. Im EMG fanden sich Hinweise auf eine diskrete diabetische Neuropathie. Hamwi et al. (1966) berichten von atrophischen Skelettmuskeln. Seip (1959) und Oseid (1971) beschrieben einen erhöhten, Ruvalcaba et al. (1965) einen normalen Glycogengehalt der Muskelzellen.

Brubaker et al. (1964) und Gold und Steinbach (1967) sahen eine Makroglossie bei ihren cong. lipodystrophischen Patienten.

Eine Vergrößerung von Penis und Scrotum, bzw. Clitoris, ist ein nahezu konstanter Befund bis zur Pubertät bei Patienten mit congenitaler Lipodystrophie. Ähnliches kann bei frühem Beginn der erworbenen Form beobachtet werden. Senior und Gellis (1964) und Seip (1971) deuten diese Erscheinung in Korrespondenz zur Muskelhypertrophie. Senior und Gellis weisen außerdem auf die Möglichkeit eines Pseudoenlarge-ments durch den allgemeinen Fettverlust oder auf das Vorliegen eine "specifically sex directed determinant" als mögliche Ursache der Vergrößerung der Genitalien hin. Eine Erhöhung der Gonadotropine oder Androgene wurde bisher nicht festgestellt.

Der Zeitpunkt der Menarche wird von den meisten Autoren zwischen dem 12. und 18. Lebensjahr angegeben. Blutungsunregelmäßigkeiten, Obligomenorrhoe und sekundäre Amenorrhoe finden sich besonders häufig bei der erworbenen Form (Lawrence, 1946; Witzgall, 1967; Pavel et al., 1963; De Gennes et al., 1967). Die Patientin von Ziegler brachte nach normal verlaufener Schwangerschaft ein gesundes Kind zur Welt.

Relativ häufig werden bei Lipodystrophikern Ovarialzysten beobachtet (Lawrence, 1946; Senior, 1961; Bamatter, 1964; Brunzell et al., 1968; Tourniaire et al., 1968).

Die Entwicklung der Brust fehlt oder ist meist nur gering, in manchen Fällen jedoch normal (Craig und Miller, 1961; Reed et al., 1965; Brunzell et al., 1968).

Bei Patienten mit generalisierter Lipodystrophie findet man oft eine leichte Vergrößerung des Herzens (Witzgall, 1959; Schwartz et al., 1960; Fairney et al., 1969). Die mikroskopischen Befunde sind weitgehend unauffällig. Seip (1971) sieht in der Cardiomegalie eine Parallele zur Hypertrophie der Skelettmuskulatur. Seip und Trygstad (1963) maßen bei zwei Patienten erhöhten Druck und Widerstand der Lungenarterien. Die Cardiomegalie kann nach ihrer Ansicht außerdem durch die verstärkte Herzarbeit bei Hypermetabolismus mit vermehrtem Sauerstoffverbrauch erklärt werden.

Die 17-jährige Patientin von Hamwi et al. (1966) hatte bei normaler Herzgröße eine verstärkte präcordiale Aktivität und einen Kammer-Galopprhythmus mit Systolikum an der Herzbasis und Fortleitung zur Spitze. Die Pulsfrequenz lag ständig bei 124 Schlägen pro Minute; das EKG zeigte unspezifische ST-T Senkungen.

Gelegentlich werden congenitale und erworbene Herzfehler beschrieben (Seip, 1959; Witzgall, 1957). Über systolische Geräusche ohne weitere diagnostische Angaben berichten Schwartz et al. (1960), Marcus (1966) und Brunzell et al. (1969). Vielfach werden Schmerzen in der Herzgegend angegeben. Die lipoatrophische Diabetikerin von Aarseth (1967) bot das klinische Bild einer Angina pectoris.

Sie war Folge einer autopsisch festgestellten bemerkenswerten Atheromatose der Coronararterien und der Aorta. Der Serumcholesterinspiegel war mit 910 mg % stark erhöht. Keine Arteriosklerose trotz hoher Cholesterinwerte und länger bestehendem Diabetes konnte Lawrence (1946) finden. Auch Marcus (1966) meint, daß trotz gestörtem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel arteriosklerotische Gefäßveränderungen bei den Lipodystrophikern auffallend gering seien. Diabetogenen Vacuopathien werden von einigen Autoren erwähnt. So fand Aarseth bei der schon erwähnten Patientin noch eine diabetische Neuro-, Retino- und Nephropathie (Kimmelstiel-Wilson). Ischämische Ulcera der Beine beschrieben Hamwi et al. (1966) und Tourinaire et al. (1968). Havel et al. (nach Piscatelli et al., 1970) fanden bei einem Fall von nicht diabetischer generalisierter Lipodystrophie normale Durchmesser der Basalmembran der Muskelkapillaren. Die Untersuchungen von Taton et al. (1972) an den Arteriolen und Kapillaren einer lipoatrophischen Diabetikerin erbrachten nur Hinweise auf funktionelle Anomalien. Häufig werden leicht erhöhte Blutdruckwerte ohne langfristige Tendenz zur Steigerung angegeben (Marcus, 1966; Brunzell et al., 1969; Fairney et al., 1969). Corner (1952), Boudin et al. (1963) und Tourinaire et al. (1968) berichten jedoch auch von stark erhöhten Werten (200/120 mm Hg).

Seip (1971) behauptet, daß nach genauer Suche bei fast allen Fällen generalisierter Lipodystrophie eine diffuse beidseitige Nierenvergrößerung gefunden werden kann, ohne daß eine Funktionseinschränkung vorzuliegen braucht. Die Nieren der von Lawrence (1946) untersuchten Patientin hatten das doppelte Normalgewicht bei einem weitgehend unauffälligen histologischen Befund.

Bei Durchsicht der veröffentlichten Fälle fanden Senior und Gellis (1964) eine auffällige Häufung von Nierenerkrankungen bei generalisierter, besonders aber bei Partieller Lipodystrophie. Folgende Erkrankungen wurden beschrieben: Nephrotisches Syndrom (Witzgall, 1957), Proteinurie mit

Hochdruck (Corner 1952; Boudin et al., 1972), Pyelonephritis und Nierensteine (Jimenez et al., 1962), Pyelonephritis und Hydronephrose (Kikkawa et al., 1972). Proteinurie bei normaler Nierenfunktion wird nach Brunzell et al., (1968) gelegentlich bei der erworbenen Form der gen. Lipodystrophie beobachtet. Hamwi et al. (1966) und Marcus (1966) berichten über eine Kimmelstiel-Wilson'sche Glomerulosklerose nach länger bestehendem Diabetes.

Ein konstanter Befund bei beiden Typen der generalisierten Lipodystrophie ist die Hepatomegalie. Eine Größenausdehnung der Leber bis in den rechten unteren Abdominal-Quaranten wurde von Hamwi et al. (1966) beschrieben. Seip (1971) beobachtete bei seinen Patienten mit congenitaler Lipodystrophie eine starke Organvergrößerung besonders in den ersten Lebensjahren, danach wieder eine Verkleinerung. De Gennes et al. (1967) konnten eine direkte Beziehung zwischen fett- und kohlenhydratreicher Kost und Lebervergrößerung nachweisen. Die Patientin von Hamwi et al. (1966) entwickelte gleichzeitig mit der Hepatomegalie eine Milzvergrößerung und massive Eruptionen von Hautxanthomen. Im bioptischen Material findet sich meist eine starke Fettinfiltration der Leberzellen (Schwartz et al., 1960; Boudin et al., 1963; Brunzell et al., 1969; Taton et al., 1972), die nach Seip (1959) besonders von einer Ablagerung von Triglyceriden herrührt. Im Gegensatz dazu konnten Tourniaire et al. (1968) keine Steatose der Leber feststellen. Die Leberzellen sind nach Seip (1959), Lawrence (1946) und Aarseth (1967) außerordentlich glycogenreich. Die Ergebnisse der Leberfunktionsprüfungen sind oft normal (Lawrence, 1946; Tourniaire et al., 1968; Craig und Miller, 1960; Kikkawa et al., 1972). Während bei den congenitalen Fällen meist nur ein mäßig cirrhotischer Umbau der Leber mit Bindegewebszunahme, Lymphocyteninfiltration und Proliferation der kleinen Gallengänge zu finden ist, kommt es bei der erworbenen Form zu einem wesentlich stärkerem Abbau von Parenchym. Über Todesfälle durch hepatisches Coma und Ösophagusvarizenblutung bei portaler Hypertension wurde berichtet (Hansen und McQuarrie,

1940; Berardinelli, 1954; Wesenberg et al., 1968).

Hansen und McQuarrie (1940) und Lawrence (1946) beschrieben eine Splenomegalie als Folge portaler Hypertension. Dagegen faßt Seip (1971) die Milzvergrößerung als Ausdruck einer generalisierten lymphatischen Hyperplasie. Eine Splenomegalie wird häufiger beim erworbenen Typ festgestellt und ist im allgemeinen kein so konstanter Befund wie die Hepatomegalie. Die Größenausdehnung wird sehr unterschiedlich angegeben. Gelegentlich reicht die Milz über die Nabellinie hinaus (Hamwi et al., 1966). Nach den Autopsieberichten ist das Organ außerordentlich blutreich. Im histologischen Material fand Lawrence (1946) keine schaum- oder lipoidhaltigen Zellen. Dagegen sahen Tzagournis et al. (1973) viele Fettgranulome.

Lawrence (1946) berichtete über einen Fall mit genereller Lymphknotenvergrößerung. Im histologischen Präparat fanden sich verschieden große Fettkörper. Die Lymphflüssigkeit hatte einen extrem hohen Fettgehalt. Lawrence (1946) glaubt jedoch nicht, daß die allgemeine Lymphknotenvergrößerung die Folge von vermehrtem Fetttransport ist. Eher wäre an immunologische Prozesse zu denken.

Besonders bei den congenitalen Fällen von Lipodystrophie kann häufig eine deutliche abdominelle Protrusio unabhängig vom Ausmaß der Hepasplenomegalie bemerkt werden. Oft finden sich Nabelhernien (Senior und Gellis, 1964).

Hamwi et al. (1966) konnten durch Untersuchungen mit D-Xylose das Vorliegen einer Malabsorption ausschließen. Über unauffällige Stuhlproben berichten Lawrence (1946) und Kikkawa et al. (1972). Gelegentlich treten länger anhaltende Diarrhoen auf (Senior und Gellis, 1964).

Auffällig sind die besonders bei den congenitalen Fällen oft beobachteten Affektionen des Cerebrum. Besonders häufig sind abnorme pneumencephalographische Befunde vom gesamten Ventrikelsystem oder speziell vom dritten Ventrikel und der Basalzisterne (Seip, 1959; Schwartz et al., 1960). Auffallend groß ist die Anzahl der Patienten, bei denen eine oft

schwere geistige Entwicklungshemmung festgestellt werden konnte (Senior, 1961; Senior und Gellis, 1964; Brubacker et al., 1965; Reed et al., 1965). Seip (1959) maß besonders niedrige IQ-Quotienten. Es gibt allerdings auch Patienten mit normaler psycho-sozialer Entwicklung (Schwartz et al., 1960) Kombinationen mit Epilepsie (Reed et al. (1965) und Schizophrenie (Jolliff und Craig, 1967) sind beschrieben worden. Seip (1971) weist darauf hin, daß die vielfach vor Beginn der Lipodystrophie durchgemachten Infektionskrankheiten das ZNS mehr oder weniger direkt betroffen haben könnten, wie z. B. eine Erkrankung an Masern (Davis und Feiwei, 1957), an Keuchhusten (Corner, 1952; Kliment und Vendl, 1964) oder eine Pochenschutzimpfung (Marchessault 1966).

Pierron et al. (1967) und Pieragostini et al. (1969) fanden bei ihren Patienten ein Astrocytom am Boden des 3. Ventrikels. Diese Befunde veranlaßten einige Autoren zur Hypothese, daß bei der erworbenen Form der generalisierten Lipodystrophie anatomische Veränderungen im Bereich des Diencepalon und Hypothalamus als eine primäre Ursache der mannigfaltigen Störungen der Lipodystrophie angesehen werden könnten.

Von gelegentlich uncharakteristischen Abnormitäten (Torikai et al., 1965; Hamwi et al., 1966) abgesehen, ist der EEG-Befund meist normal. Bei der von Seip (1959) durchgeführten Nadelbiopsie des Gehirns wurde normales Gewebe ohne abnorme Fettablagerung gefunden.

Im allgemeinen werden keine pathologischen Befunde vom peripheren Nervensystem erhoben. Als diabetische Komplikation wird gelegentlich über Neuropathien berichtet (Tourinaire et al., 1968; Aarseth, 1967). Taton et al. (1972) schlossen aus ihrem EMG-Befunden auf eine diskrete Umwandlung der Motoneurone.

Choremis et al. (1965), Marcus (1966), Steinbach (1967), Wesenberg et al. (1968) und Tourinaire et al. (1968) fanden bei Untersuchung des Skelettsystems auffallend häufig Sklero-

sierungen, ungewöhnlich stark elongierte Epiphysen und eine dicke und verdichtete Schädelkalotte. Die stärksten Verdichtungen wurden bei den Knochen gefunden, deren ursprünglich hämatopoetisches Mark durch Fettmark ersetzt wurde. Gold und Steinbach (1967) berichten über zwei Patienten mit Verkalkungen im flax cerebri. Röntgenologische Abnormitäten der sella turcica wurden bisher von keinem Autor berichtet. Brunzell et al. (1968) und Güell-González et al. (1971) beschrieben Lipodystrophiker mit systematischer cystischer Angiomatose des Skelettsystems. Hamwi et al. (1966) diagnostizierten bei einem Lipoatrophischen Diabetes eine diffuse Osteoporose. Bei Guihard et al. (1971) war sie nur auf die Wirbelsäule beschränkt. Knochenmarkspunktate bei Lipodystrophikern zeigen im allgemeinen ein generelles Fehlen von Fett (Witzgall, 1957; Seip, 1959; Senior, 1961; Hansen et al., 1961).

Bei 3 Patienten mit congenitaler Lipodystrophie fand Seip (1959) eine Trübung der cornea. Zu Zeiten hochgradiger Hyperlipämie kann gelegentlich eine Lipämia retinalis beobachtet werden (Lawrence, 1946; Hamwi et al., 1966). Fälle mit diabetischer Retinopathie wurden mehrfach beschrieben (Marcus, 1966; Aarseth, 1967; Tourinaire et al., 1968).

Gelegentlich wurden Fälle mit Hypo- und Hyperthyreose und mit euthyreoter Struma beschrieben (Witzgall, 1957; Marcus, 1966; Brunzell et al., 1968; Wesenberg et al., 1968). Meist jedoch ist die Schilddrüsenfunktion ungestört. Lawrence (1946) konnte zeigen, daß es in der Drüse nicht zu abnormen Fettablagerungen kommt.

Die autoptischen Befunde vom Pankreas sind meist unauffällig (Lawrence, 1946). Gelegentlich wird über eine harte und knotige Bauchspeicheldrüse berichtet (Hansen et al., 1961; Brunzell et al., 1968). Aarseth (1967) sah bei einer lipoatrophischen Diabetikerin gut geformte, unauffällige Langerhans'sche Zellen. Tumoren oder Hyperplasien der Hypophyse und der Nebennierenrinde wurden nie beschrieben.

3. Lipoatrophischer Diabetes und diabetische Komplikationen:

Wie schon erwähnt ist der lipoatrophische Diabetes eine besondere Diabetesform, die bei exzessivem Fettverlust im Sinner einer generalisierten Lipodystrophie auftritt und durch die Merkmale der hohen Insulinresistenz (bei oft gleichzeitig erhöhtem Seruminsulinspiegel) und der geringen Neigung zur Ketonkörperbildung charakterisiert ist. Der Diabetes ist immer mit einer relativ hohen Hyperlipämie vergesellschaftet.

Die zeitlichen Beziehungen zwischen Lipodystrophie und Manifestwerden des Diabetes sind uneinheitlich. Nach Seip (1971) ist bei den Fällen mit congenitaler generalisierter Lipodystrophie die Glucosetoleranz im Säuglingsalter und der frühen Kindheit normal, zwischen dem 7. und 10. Lebensjahr wird der Diabetes mellitus meist manifest. Manche Autoren berichten auch von einem späteren Beginn. Eine ähnliche zeitliche Beziehung fand Fischer (1968) bei der Untersuchung von 102 juvenilen Diabetikern (nicht Lipodystrophikern), deren häufigstes Manifestationsalter auch das 12. Lebensjahr war.

Der Abstand zwischen Beginn der Lipodystrophie und des Diabetes ist bei der erworbenen Form im allgemeinen wesentlich kürzer und liegt durchschnittlich bei 3 bis 7 Jahren. (Seip, 1971). Es finden sich aber auch Angaben über nahezu gleichzeitiges Auftreten beider Krankheiten wie auch über einen Abstand von 15 Jahren.

Grundsätzlich läßt sich nach Senior und Gellis (1964) und Seip (1971) sagen, daß es bei Patienten mit totaler bzw. subtotaler Lipodystrophie früher oder später immer zur Ausbildung eines Lipoatrophischen Diabetes kommt. Die Funktionsstörung des Fettgewebes (ohne notwendig gleichzeitiger morphologischer Veränderung) läuft nach Seip (1971) immer dem Pathologischwerden des Kohlenhydratstoffwechsels voraus, sodaß er die Vermutung ausspricht: "The fat loss probably is a prerequisite for the development of this

particular form of diabetes". Das Auffälligste am Lipoatrophischen Diabetes ist, daß es trotz hoher Hyperglycämie und Glucosurie nur in den seltensten Fällen zur Ketonkörperbildung kommt. Die Blutzuckerspiegel der lipoatrophischen Diabetiker liegen im allgemeinen zwischen 200 und 300 mg % (Lawrence, 1946; Craig und Miller, 1960; Hamwi et al., 1966; Taton et al., 1972). Blutglucosewerte zwischen 400 und 450 beschrieben Kikkawa et al. (1972).

Nach Marcus (1966) und Kikkawa et al. (1972) sind bei lipoatrophischen Diabetikern, im Gegensatz zum sog. Juvenilen Diabetes, auffallend wenig Komplikationen zu beobachten. Tourniaire et al. (1968) konnten Ähnliches feststellen. Seip (1971) meint allerdings, daß dies nur an der kurzen Beobachtungszeit bisheriger Fälle liege. So findet Fischer (1968) in der schon erwähnten Untersuchung an juvenilen Diabetikern klinisch erfaßbare Agiopathien (insbesondere Retinopathie) meist erst nach einer Diabetesdauer von 10 bis 12 Jahren. Eine Retinopathie im Kindesalter konnte nur bei 5 von 102 kindlichen Diabetikern gefunden werden.

Soweit wir die Literatur überblicken, wurden folgende diabetische Komplikationen beim Lipoatrophischen Diabetes beschrieben.

Komplikationen beim Lipoatrophischen Diabetes *):

Komplikation	Autor	Form	Alter bei Beginn der		
			Lip.	Diab.	Kompl.
Retinopathia diabetica	Marcus (1966)	e	34	22	34
	Aarseth (1967)	e	?	50	zwischen 50 und 65
	Tourniaire et al. (1968)	c	Geburt	16	44
	Kikkawa et al. (1972)	e	13	23	30

*) Anm.: Die Altersangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erfassung.

Komplikation	Autor	Form	Alter bei Beginn der		
			Lip.	Diab.	Kompl.
Kimmelstiel- Wilson'sche	Marcus (1966)	e	34	22	34
Glomerulo- sklerose	Hamwi et al. (1966)	e	14	13	15
	Aarseth (1967)	e	?	50	50 - 65
Neuropathia	Marcus (1966)	e	34	22	34
	Aarseth (1967)	e	?	50	50 - 65
	Tourniaire et al. (1968)	c	Geburt	16	44
	Kikkawa et al. (1972)	e	13	23	30
	Taton et al. (1972)	e	18 Mon.	14	14
Ulcus cruris	Hamwi et al. (1966)	e	14	13	15
Mal perforant du pied	Tourniaire et al. (1968)	c	Geburt	16	44
Osteoporose	Hamwi et al. (1966)	e	14	13	15
Infektionen:					
Osteomyelitis u. Gangrän	Marcus (1966)	e	34	22	34
Pyelonephri- tis	Kikkawa et al. (1972)	e	13	23	30
Infekte des Respirations- trakts	Hamwi et al. (1966)	e	14	13	?
	Marcus (1966)	e	34	22	?

Zeichenerklärung: Lip.: Lipodystrophie, Diab.: Manifestation des Diabetes, Kompl.: Auftreten des Komplikationen, Form: Form der Lipodystrophie: e = erworben, c = congenital.

Dermatologische Erkrankungen wie Acanthosis nigricans und Xanthome fanden sich auch bei Lipodystrophikern, bei denen es noch nicht zur Ausbildung eines Diabetes gekommen ist. Die bei Diabetikern aufgetretenen Xanthome lassen sich gut durch Insulin beeinflussen. Dies weist zumindest auf eine diabetische Teilursache hin. Marcus (1966) fand bei seinem Patienten eine für chronischen Diabetes mellitus typische Verkalkung des vas deferens.

Aus der Tabelle wird ersichtlich, daß, von einigen Ausnahmen abgesehen, der durchschnittliche Zeitraum zwischen Diabetesmanifestation und Feststellung von speziellen Komplikationen zwischen 10 und 20 Jahren liegt. Auffällig ist das gleichzeitige Betroffensein mehrerer Organe. Das gehäufte Auftreten diabetischer Komplikationen bei der erworbenen Form der Lipodystrophie ist ein Hinweis darauf, daß sie im allgemeinen von Stoffwechselstörungen stärker betroffen wird als die congenitale Form. Seip (1971) vermutet, daß der Lipoatrophische Diabetes bei der erworbenen Form eine schnellere Entwicklungstendenz hat und wahrscheinlich zu einer beschleunigten Dekompensation des Inselzellapparates führt.

Eine spezifische lokale Reaktion an den Injektionsstellen von Insulin wurde bei keinem Patienten beschrieben (Lawrence, 1946, 1955; Drapkin, 1962; Marcus, 1966).

Aus dem beim Lipodystrophiker im allgemeinen erhöhten Insulinspiegel schließt Marcus (1966), daß das Fehlen von Insulin per se nicht für die Entwicklung diabetischer Angiopathien verantwortlich gemacht werden kann. Die meisten der oben geschilderten Komplikationen sind während einer Behandlung mit Insulin beobachtet worden.

4. Stoffwechsel

Grundumsatz:

Bei beiden Formen der generalisierten Lipodystrophie findet man nahezu konstant einen erhöhten Grundumsatz trotz

normaler Schilddrüsenfunktion. Nach der Aufstellung von Seip (1971) liegen die beschriebenen Werte durchschnittlich zwischen + 30 und + 60 %. Extreme von + 177 % werden berichtet, ebenso auch normale Umsatzrate (Schwartz et al., 1960; Reed et al., 1965; Pachioli et al., 1966; Jolliff und Craig, 1967). Nach Costam (1971) ist der Grundumsatz nur dann erhöht, wenn er wie gewöhnlich auf die Körperoberfläche bezogen wird, nicht jedoch, wenn die gesamte Körpermasse zugrundegelegt wird.

Zur Pathogenese des erhöhten Grundumsatzes liegen verschiedene Erklärungsmodelle vor. So weist Marcus (1966) auf die Fähigkeit von Fettsäuren hin, die oxydative Phosphorylierung zu entkoppeln. Seip (1971) nimmt ähnliche Entkopplungsvorgänge bedingt durch ein gelegentlich bei Lipodystrophikern nachgewiesenes abnormes Fettsäuremuster, an. Eine primär mitochondriale Störung der Atmungskette konnte durch die Untersuchungen von Oseid (1971) ausgeschlossen werden. Nach den Messungen von Schwartz et al. (1960) ist die Konversionsrate von ^{14}C -Glucose zu $^{14}\text{CO}_2$ normal, der prozentuale $^{14}\text{CO}_2$ -Gehalt der ausgeatmeten Luft im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen jedoch reduziert. Dies wäre ein Hinweis darauf, daß auch die Ausnützung anderer Energiequellen zur CO_2 Bildung geführt hat. Davon ausgehend, daß die Injektion einer fettmobilisierenden Substanz bei Mäusen zu erhöhtem Sauerstoffverbrauch führt (Kekwick und Pawan, 1963), vermuten Brunzell und Mitarbeiter (1969), daß bei den Lipodystrophikern bei gleichzeitiger Gluconeogenese eine vermehrte Umsetzung von Fettsäuren in CO_2 -Fragmente stattfindet und zu einem erhöhten Grundumsatz als Zeichen vermehrten Sauerstoffverbrauchs führt.

Hamwi et al. (1966) maßen trotz erhöhter Kalorienaufnahme in der täglichen Nahrung ein konstantes Körpergewicht. Sie vermuten deshalb, daß die Intensität des Hypermetabolismus sich jeweils nach dem Kalorienangebot richtet.

Fettstoffwechsel:

Bei Patienten mit generalisierter Lipodystrophie findet man immer früher oder später eine Hyperlipämie mit deutlicher Erhöhung der Triglyceride bei oft nur mäßig erhöhtem oder gar normalen Cholesterin- und Phospholipidwerten. Extrem hohe Werte mit einem Gesamtfettbetrag von über 10 000 mg% wurden gelegentlich beschrieben. Häufig ist das Blutplasma milchig trüb.

In der Lipoproteinelektrophorese verteilen sich bei starker Hyperlipämie die Triglyceride zu 2/3 auf die Chylomikronen, und zu 1/3 auf die prä- β -Fraktion (Boudin et al., 1963; Oseid, 1967; Fosbrooke und Segall, 1969). Nach Seip (1971) ist in Perioden mit weniger ausgeprägter Hyperlipämie die prä- β -Fraktion dominierend, während die Chylomikronen Anteil sogar fehlen kann. Taton et al. (1972) fanden eine deutlich erniedrigte α -Lipoproteidfraktion bei erhöhten relativen Anteilen von Chylomikronen und β -Lipoproteiden.

Nach der Einteilung von Fredrickson liegt also eine Hyperlipoproteinämie vom Typ V, nach der von Zöllner (1966) eine gemischte Hyperlipoidämie vor.

Der Plasmagehalt an Freien Fettsäuren wird im allgemeinen als normal oder subnormal beschreiben (Schwartz et al., 1960; Seip und Trygstad, 1963; Oseid, 1971). Manche Auto- rend fanden nach längerem Fasten erhöhte Werte (Torikai et al., 1965; Hamwi et al., 1966; Tourniaire et al., 1968; Samaan und Craig, 1969). Havel et al. (1967) berichten von erhöhtem FFS-Spiegel zu Zeiten starker Hypertriglyceridämie. Nach Brundzell et al. (1969) stammen die meisten FFS direkt aus dem Plasmatriglyceriden, ein kleiner Teil nur aus dem Fettgewebe.

Erhöhte Nüchternwerte für Glycerin werden angegeben (Hamwi et al., 1966; Brundzell et al., 1969; Oseid, 1971).

Vielfach konnte ein vom Normbereich abweichendes Verteilungsmuster der einzelnen Fettsäuren beim Cholesterin, den

Triglyceriden, Phospholipiden und Freien Fettsäuren festgestellt werden (Seip, 1971).

Die Höhe des Blutfettgehaltes hängt nach Ansicht der meisten Autoren von der jeweiligen Ernährung ab. Spezielle Beziehungen zu deren Fettgehalt (Schwartz et al., 1960; Boudin et al., 1963; Pavel et al., 1963; Hamwi et al., 1966), Kohlenhydratgehalt (De Gennes et al., 1967; Oseid, 1971) und Gesamtkaloriengehalt (Hamwi et al., 1966) werden angegeben. Oseid (1971) maß einen stärkeren Anstieg der Triglyceride nach kohlenhydratreicher als nach fettreicher Kost. Zu einer Fettspeicherung trotz hochkalorischer Ernährung kommt es in keinem Fall (Hamwi et al., 1966; Taton et al., 1972).

Bei oraler Glucosebelastung maßen Fosbrooke und Segall (1969) eine starke Erhöhung der Triglyceride. Einige Autoren berichten von einem extremen Anstieg der Triglyceride nach oraler Fettbelastung auch in Perioden ohne Hyperlipämie. (Schwartz et al., 1960; Havel et al., 1967; Fosbrooke und Segall, 1969). Die Tatsache, daß große Dosen von Insulin bei lipotrophen Diabetikern den Serumlipidspiegel senken können (Havel et al., 1967), wäre ein Hinweis dafür, daß ein Teil der Hyperlipämie diabetischen Ursprungs ist. Dementsprechend konnte Seip (1971) einen Anstieg der Blutfette nach Manifestwerden des Diabetes, bzw. eine Senkung durch hohe Insulingaben beobachten.

Die lipolytischen Aktivitäten im heparinisierten Plasma werden von einigen Autoren als normal (Ruvalcaba et al., 1965; Oseid, 1971), von anderen als subnormal oder deutlich abgeschwächt angegeben. (Torikai et al., 1965; Hamwi et al., 1966; Havel et al., 1967; Fosbrooke und Segall, 1969; Taton et al., 1972; Kikkawa et al., 1972). Eine abgeschwächte Lipoproteinlipaseaktivität zusammen mit einer von Hennes und Shreave (1959) nachgewiesenen niedrigen Umsatzrate für Serumlipide wäre ein Ansatzpunkt zur Erklärung der Hyperlipämie bei Lipodystrophikern (Kikkawa et al., 1972).

Das Verhalten der FFS ist unter verschiedenen experimentellen Bedingungen untersucht worden. Nach oraler Glucosebelastung kommt es bei Anstieg des Blutzucker und Insulin-

spiegels oft nicht zum erwarteten Abfall der Freien Fettsäuren (Fosbrooke und Segall, 1969; Oseid, 1971). Samaan und Craig (1969) berichten dagegen von einer physiologischen Reaktion. Taton et al. (1972) sahen während einer Insulininfusion absinkende Werte von Freien Fettsäuren. Dagegen fanden Havel et al. (1967) nur eine geringe Reaktion auf Insulin- und Nicotinsäureinfusion. Unterschiedliches Verhalten wird auch bei Adrenalininfusion beschreiben. So berichtet Oseid (1971) von einem deutlich physiologischen Anstieg der Freien Fettsäuren, des Blutzuckers und Glycerins, während Senior und Loridan (1969) und Kikkawa et al. (1972) nur eine geringe Veränderung der Werte von FFS bemerkten. Eine verstärkte Ketonkörperbildung nach Adrenalingabe wurde nie bemerkt (Oseid, 1971). Auf eine Infusion mit Noradrenalin reagierte ein Patient von Havel et al. (1967) mit einer physiologischen Erhöhung der FFS, der andere zeigte keine Reaktion. Längeres Fasten führt nach Kikkawa et al. (1972) nicht zu einem Anstieg der Freien Fettsäuren und der Ketonkörper.

Die unphysiologischen Reaktionen einzelner Patienten können nach Kikkawa et al. (1972) nicht durch eine Einschränkung der Fettmobilisation erklärt werden, da diese notwendig zu einer verstärkten Fettakkumulation im Gewebe führen müßte. Senior und Loridan (1969) meinen, daß das pathologisch reduzierte Fettgewebe eine verringerte Fähigkeit zur Freigabe von FFS besitzt.

Aus den bisher gemachten Erfahrungen läßt sich nach Seip (1972) folgender Schluß ziehen:

"It may be concluded that the fundamental defect in lipid metabolism is the inability to store sufficient fat in the adipocytes, leading to a drastic reduction of the functioning adipose organ and impaired peripheral clearance of triglycerides and glucose. There are no major obstacles to the metabolic utilization of lipids, and the hepatic lipogenesis from carbohydrate is active."

Nach Seip (1971) ist bis heute nicht die Frage beantwortet, ob bei der generalisierten Lipodystrophie die Triglyceride nach normaler Bildung in den Fettzellen sofort wieder ins Blut abgegeben werden, oder ob deren Ablagerung primär verhindert ist ("the question of decreased triglyceride deposition or increased triglyceride mobilisation from adipose tissue"), Havel et al. (1967) schlossen aus der von ihnen beobachteten verstärkten Mobilisation von FFS und Glycerin entweder auf eine Anormalität im hormonempfindlichen Lipasesystem oder auf das Vorhandensein eines fettmobilisierenden Agens. Die Befunde von Brunzell et al. (1969) weisen dazu noch auf eine primäre Störung der Veresterung hin (verzögerte Esterbildung bei gleichzeitiger ständiger Lipolyse). Marcus (1965) vermutet neben einer verstärkten Lipolyse eine gestörte Triglyceridsynthese im Fettgewebe, da in Folge blockierter Glucoseaufnahme in den Adipocyten die für die Fettsynthese notwendigen Substratmengen von α -Glycerophosphat fehlen.

Kohlenhydratstoffwechsel:

Insulingaben mit weit mehr als 200 E täglich führen beim Lipoatrophischen Diabetes meist zu keiner merklichen Senkung der Blutzuckerwerte. Das bedeutet eine hochgradige Insulinresistenz. Taton et al. (1972) sahen während Insulininfusionen nur eine geringe Senkung der Blutglucosewerte. Nach Oseid (1971) ist die Höhe der Hyperglycämie und Glucosurie proportional dem Kaloriengehalt der Nahrung, insbesondere dem Anteil der Kohlenhydrate. Taton et al. (1972) beschrieben ein ähnliches Stoffwechselverhalten, auf das zusätzliche Gaben von Insulin keinen Einfluß hatten. Intravenös gegebenes Tolbutamid führte zu einer leichten Senkung des Blutzuckerspiegels. Zusätzlich zur Insulintherapie eingenommenes Tolbutamid hatte bei der Patientin von Hamwi et al. (1966) keine niedrigeren Glucosewerte zur Folge.

Durch Adrenalin und Glucagon kann bei vielen lipoatropen Diabetikern eine deutliche Erhöhung des Blutzuckerspiegels provoziert werden (Oseid, 1967; Fosbrooke und Segall, 1969; Senior und Loridan, 1969; Kikkawa et al., 1969), eine Reaktion, die Tourniaire et al. (1968) nicht bei Patienten mit

fehlender Insulinproduktion feststellen können.

Die gewöhnlich starke Speicherung von Glycogen in den Leberzellen, der normale Glycogengehalt der Muskelzellen und die Ergebnisse von Studien mit radioaktiv markierter ^{14}C -Glucose (Craig und Miller, 1960) lassen nach Seip (1971) folgenden Schluß zu:

"... it can be stated that no defects in the peripheral utilization of glucose have been demonstrated in generalized lipodystrophy. Glycogen formation is not impaired, and the glucose release mechanism from glycogen are normal. Hepatic lipogenesis from glucose is active, while the storage of excess carbohydrate as fat is grossly impaired."

Ein Überwiegen bekannter diabetogener Hormone als Ursache des Diabetes ist bei den fast immer als normal beschriebenen Befunden ausgeschlossen. Hypophysektomie und Hypophysenbestrahlung führt zu keiner steigenden Insulinempfindlichkeit (Mabry und Hollingsworth, 1972; Tzangournis et al., 1973).

Eines der auffälligsten Symptome beim Lipoatrophischen Diabetes ist die äußerst geringe Tendenz zur Ketonkörperbildung. So beschrieben Craig und Miller (1960), Schwartz et al. (1960) und Kikkawa et al. (1972) Patienten, die trotz massiver Hyperglycämie und Glucosurie auch nach plötzlichem Sistieren der Insulintherapie keine Ketonurie zeigten. Die meisten Autoren schließen sich der erstmals von Lawrence (1946) dafür gegebenen Erklärung an, daß das Fehlen von mobilisierbarem Fett zu einem "lack of ketosis" führt. Kikkawa et al. (1972) erklärten das Fehlen von Ketonkörpern auch nach Adrenalinstimulation und längerem Fasten durch eine mangelnde Freisetzung von FFS aus dem Fettgewebe. Marcus (1966) vermutet, daß eine verstärkte Fettbildung aus Acetat in der Leber die Ketonkörperbildung stark vermindern könnte.

Insulin:

Sowohl bei der congenitalen wie bei der erworbenen Form der generalisierten Lipodystrophie werden meist erhöhte Insulin-

spiegel gemessen (Seip, 1959; Schafer et al., 1960; Schwartz et al., 1960; Boudin et al., 1963; Ruvalcaba et al., 1965; Dérot et al., 1966; Damaan und Craig, 1969; Fosbrooke und Segall, 1969; Senior und Loridan, 1969; Taton et al., 1972; Kikkawa et al., 1972; Tzagournis et al., 1973). Durch vergleichende Messungen mit biologischen und radioimmunologischen Methoden konnte Seip (1971) die volle biologische Aktivität des gemessenen Insulins nachweisen. Torikai et al. (1965) und Fairney et al. (1969) berichten dagegen von normalem Insulinspiegel im Nüchternplasma ihrer Patienten.

Oseid (1971) hat das Verhalten der Insulinsekretion über mehrere Jahre hinweg bei einem Kind mit congenitaler Lipodystrophie beobachtet: Die Nüchternwerte von Insulin waren schon in den ersten Lebensjahren erhöht (BZ und GTT normal). In der späten Kindheit stieg der Insulinspiegel weiter an und zeigte eine stark überschießende Reaktion auf orale Glucosebelastung (bis zu 1000 μ E/ml). Mit Abnahme der allgemeinen Wachstumstendenz des Kindes kam es zur Ausbildung zunächst eines latenten (erstes Anzeichen war ein pathologisch zu bewertender Cortison-Glucose-Belastungstest), später eines manifesten Diabetes. Die Insulinwerte lagen dabei immer noch hoch. Eine ähnliche Entwicklung kann bei Fällen mit erworbener Lipodystrophie beobachtet werden, doch wird bei ihnen im allgemeinen der Diabetes schneller manifest. Seip (1971) führt dies auf eine beschleunigte Erschöpfung der Inselzellen zurück. So ist nach anfänglich hohem Insulinspiegel während der Kindheit mit zunehmender Exhaurierung der B-Zellen wieder ein Absinken der Hormonsekretion bis zu normalen Nüchternwerten mit schließlich nur träger Antwort auf eine Glucosebelastung zu bemerken (Hamwi et al., 1966; Tourniaire et al., 1968, Samaan und Craig, 1969). Während Senior und Loridan (1969) und Oseid (1971) einen deutlichen Anstieg des Plasmainsulinspiegels bei Zuckerbelastung wie nach Tolbutamid- und Leucingabe als Zeichen eines funktionierenden Inselzellsystems beschrieben, kann eine verminderte Antwort als Zeichen der Erschöpfung der B-Zellen gelten

(Tourniaire et al., 1968; Samaan und Craig, 1969; Kikkawa et al., 1972).

Eine über das normale Maß hinausgehende Erhöhung von Insulinantikörpern wurde weder von Marcus (1966) noch von Kikkawa et al. (1972) gefunden.

Hamwi et al. (1966) maßen eine normale, Schwartz et al. (1960) eine erhöhte Halbwertszeit für Insulin.

5. Endocrinologische Untersuchungen

Als gemeinsames pathogenetisches Prinzip für die mannigfaltigen klinischen und metabolischen Besonderheiten der Lipodystrophie wird von vielen Autoren eine Störung im diencephalen-hypophysären Bereich vermutet. Manche Autoren konnten eine abnorm hohe Sekretion von Wachstumshormon (HGH) feststellen (Seip und Trygstad, 1963; Dérot et al., 1966; Tzangournis et al., 1973). Tzangournis et al. (1973) wiesen nach, daß das HGH bei Lipodystrophikern immunologisch dem von gesunden Personen identisch ist. Über normale HGH-Spiegel berichten dagegen Torikai et al. (1965), Hamwi et al. (1966), Dérot et al. (1966), Tourniaire et al. (1968), Brunzell et al. (1969), Samaan und Craig (1969), Fairney et al. (1969) und Kikkawa et al. (1972). Die widersprüchlichen Befunde erklären Tzangournis et al. (1973) damit, daß HGH nur intermittierend vermehrt geschüttet würde und deshalb zu bestimmten Zeiten auch normale Hormonspiegel gefunden werden können. Sie geben außerdem zu bedenken, daß auch ein primär erhöhter HGH-Spiegel gegenregulatorisch durch eine Hyperglycämie auf normales Niveau gesenkt worden sein könnte. So kam es bei ihren Patienten nach oraler Glucosebelastung zu einer Abnahme der sonst erhöhten basalen HGH-Werte. Chlorpromazin-Gaben über längere Zeit führten zu einer Senkung der HGH Konzentration im Plasma, zu einer Zunahme des Gewichtes, und zu einer Abnahme der beschleunigten Wachstumsrate.

Hypo- und Hyperglycämie veränderten dagegen bei Hamwi et al. (1966) und Samaan und Craig (1969) nur unwesentlich die HGH-Sekretion. Letzt genannte Autoren stellten die Hypothese auf, daß eine immunologisch verschiedene "growth-hormone-like-substance" für die metabolischen Veränderungen bei Lipodystrophikern verantwortlich sein und eine physiologische HGH-Sekretion unterdrücken könnte. Nach Seip (1971) lag die Hauptfunktion dieses hypothetischen Hormons in der Fettmobilisation. Mit Seip (1971) kann gesagt werden, daß eine Erklärung der pathogenetischen Zusammenhänge bei der Lipodystrophie durch eine vermehrte Sekretion von Wachstumshormon oder einer ihm ähnlichen Substanz noch unbewiesen ist. Eine Hypophysektomie bei einem 13-jährigen Mädchen mit generalisierter Lipodystrophie führte zu keiner wesentlichen Besserung des Befundes (Mabry et al., 1972).

Über eine vermehrte Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxycorticosteroiden im Urin berichten Seip und Trygstad (1963), Brubaker et al. (1964), Choremis et al. (1965), Pachioli et al. (1966) und Tourniaire et al. (1968), über normale oder leicht erniedrigte Werte Senior (1961), Reed et al. (1965), Ruvalcaba et al. (1965), De Gennes et al. (1967), Fairy et al. (1969), Taton et al. (1972), Kikkawa et al. (1972). Erhöhte Werte von Pregnandiol (Seip und Trygstad, 1963; Brubaker et al., 1964; Pachioli et al., 1966; Wesenberg et al., 1968) und von Aldosteron (Seip und Trygstad, 1963; Pachioli et al., 1966) wurden im Urin gemessen.

Über einen positiven Thorntest berichten Tourniaire et al. (1968), Brunzell et al. (1968) und Schwartz et al. (1960). Eine normale Reaktion im Metopirontest fanden Ruvalcaba et al. (1965), eine pathologische Seip und Trygstad (1963).

Unauffällige Ergebnisse der Funktionsprüfung von Nebennierenmark und der Untersuchung von Urinausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin beschreiben Seip (1959) und Ruvalcaba et al. (1965). Letzt genannte Autoren berichten auch über eine normale Vanilinmandelsäureausscheidung und deren adäquaten Anstieg nach Insulingabe.

Normale Testosteron- (Gold und Steinbach, 1967), Östrogen- und Pregandiolausscheidung (Seip, 1959; Seip und Trygstad, 1963; Torikai et al., 1965; Wesenberg et al., 1968) wird beschrieben. De Gennes et al. (1967) fanden bei ihrer Patientin als Hauptursache der Amenorrhoe eine luteale Funktionsstörung.

Fast alle Autoren berichten über eine normale Schilddrüsensfunktion trotz allgemein erhöhter Grundumsatzraten. Interessant ist, daß der Grundumsatz der Patientin von Lawrence (1946) in Folge einer Hyperthyreose nach Thyreoid-ektomie zunächst absank und dann nach Hormonsubstitution wieder den ursprünglich erhöhten Wert erreichte.

Über eine normale Funktion der Nebenschilddrüse berichten Hamwi et al. (1966).

Die immunologisch bestimmten Plasmaspiegel von Glucagon waren bei den von Kem et al. (1970) untersuchten Patienten normal.

6. Routinelabor:

Nach Seip (1971) finden sich pathologische Laborwerte bei Lipodystrophikern meist nur dann, wenn es durch Diabetes, Fettinfiltration oder Begleiterkrankungen zu sekundären organischen Störungen gekommen ist. Wegen des oft milchigen Serums sind genaue Bestimmungen schwierig.

Im periferen Blutbild fand Seip (1971) eine vermehrte Zahl von basophilen Granulocyten vermutlich als Folge der Hyperlipämie. Lawrence (1946) berichtet von einer leichten Lymphocytose bei unauffälligem Knochenmarkbefund.

Serumelektrolyte, pH-Wert, Standart-Bicarbonat, CO_2 -Gehalt werden von fast allen Autoren als normalwertig angegeben (Schwartz et al., 1960; Hamwi et al., 1966; Tourniaire et al., 1968; Taton et al., 1972).

Weitgehend unauffällig sind auch die Serum-Enzymaktivitäten. Verschiedentlich werden Transaminasen- und CPK-Erhöhen beschrieben (Brunzell et al., 1968).

Serumkreatinin und Harnstoff-N sind bis auf die oben gemachte Einschränkung normal. Dies gilt auch für die Leberfunktionsprüfungen. Sie fallen erst mit zunehmender Fettinfiltration und cirrhotischem Umbau pathologisch aus.

Ruvalcaba et al. (1965) maßen die Phasen mit starker Hyperlipämie erhöhte SGOT, SGPT, LDH und AP-Werte in den Leberzellen. Im allgemeinen sind Störungen der Leberfunktion häufiger bei der erworbenen Form der Lipodystrophie festgestellt worden (Seip, 1971).

Gelegentlich werden abnorme Befunde der Elektrophorese mit Erhöhung der β - und μ -Globulinfraktion, des Albumins und des Fibrinogens mitgeteilt (Berardinelli, 1954; Seip, 1959; Brunzell et al., 1968).

Tourniaire et al. (1968) und Guihard et al. (1971) fanden bei ihrer Patientin einen erniedrigten Prothrombinwert.

Die Immunelektrophorese ist meist normal. Tzangournis et al. (1973) berichten von einem Patienten mit leicht erniedrigtem IgA Wert.

Hamwi et al. (1966) erwähnen einen normalen Elektrolytgehalt der Schweißsekretion.

Auffallend oft finden sich Berichte über eine mehr oder weniger ausgeprägte Proteinurie (Craig und Miller, 1960; Marcus, 1966; Hamwi et al., 1966; Brunzell et al., 1968; Kikkawa et al., 1972; Taton et al., 1972). Urobilinogen findet sich im Urin der Patientin von Taton et al. (1972). Erhöhte Kreatininwerte sahen Berardinelli (1954), Seip (1959), Choremis et al. (1965), eine verstärkte Kreatinexkretion Pachioli et al. (1966). Seip (1971) setzt diese Befunde in Beziehung zur häufig beobachteten Muskelhypertrophie. Brunzell et al. (1969) und Taton et al. (1972) berichten von normalen chromatographischen Untersuchungsergebnissen von den Aminosäuren im Urin.

Die von Brunzell et al. (1968) und Tourniaire et al. (1968) untersuchten Chromosomen waren in Zahl und Struktur unauffällig.

7. Therapie:

Nach Seip (1971) ist für Patienten mit generalisierter Lipodystrophie keine spezifische Behandlung bekannt. Nach Ansicht des Autors ist eine Insulinbehandlung beim Lipoatrophischen Diabetes von nur geringem Nutzen. Andere Autoren berichten dagegen über relativ gute Erfolge (Hamwi et al., 1966; Havel et al., 1967). So konnte auch bei der seit sieben Jahren an Lipoatrophischen Diabetes leidenden Patientin von Kikkawa et al. (1972) durch tägliche Insulingaben von 150 E der Blutzuckerspiegel von 434 mg % auf 200 mg % gesenkt werden. Die Glucosurie verschwand ganz. Ein Sistieren der Behandlung führte zu einem NBZ-Anstieg auf 600 mg %. Lawrence (1946) konnte durch extrem hohe Insulindosen von 1000 - 1600 E/die normale Blutzucker- und Fettspiegel und nahezu ein Verschwinden der Glucosurie erreichen. Auffällig sind die bei einer Kombinationsbehandlung mit Insulin und Cortison gemachten Beobachtungen von Hamwi et al. (1966): Es kam zu einer Normalisierung des Blutzuckerspiegels, zu einer deutlichen Abnahme der Hepatosplenomegalie und zum totalen Verschwinden der cutanen Xanthome bei gleichzeitigem Anstieg des Blutfettspiegels. Taton et al. (1972) konnten dagegen dieses Ergebnis nicht bestätigen.

Daß Insulin in hohen Dosen einen günstigen Effekt auf die Hyperlipämie hat, weist nach Seip (1971) auf ihren teilweise diabetischen Ursprung hin.

Von nur geringen Stoffwechselveränderungen nach Unterbrechung der Insulintherapie berichten dagegen andere Autoren (Lawrence, 1946; Marcus, 1966; Taton et al., 1972).

Die unterschiedlichen Behandlungserfolge müssen nach Seip (1971) in Beziehung zur körpereigenen Insulinproduktion gesetzt werden. So sinkt durch zunehmende Erschöpfung der Inselzellen die ursprünglich meist stark erhöhte Hormonsekretion (mit wachsendem Alter des Patienten) sichtlich ab. So war bei der schon oben erwähnten Patientin von Kikkawa et al. (1972) nach oraler Glucosebelastung nur eine mäßige Erhöhung des Insulinspiegels zu messen.

Daß eine Insulintherapie die schon beschriebenen diabetischen Komplikationen verhindern oder mildern kann ist nach den bisherigen Erfahrungen unwahrscheinlich.

Die Gabe von oralen Antidiabetika ist nach Seip (1971) wertlos. Nach Hamwi et al. (1966) führte eine Kombinationsbehandlung mit Insulin und Tolbutamid zu keinen besseren Ergebnissen als mit Insulin allein. Nach den Untersuchungen von Taton et al. (1972) ließ sich der Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel durch eine Monotherapie mit Tolbutamid nicht wesentlich beeinflussen.

Von großer Bedeutung scheint dagegen eine diätetisch Behandlung zu sein. So hat nach Ansicht vieler Autoren die Reduzierung des Fett-, Kohlenhydrat und Kaloriengehalts der Nahrung einen günstigen Einfluß auf die Hyperglycämie und besonders die Hyperlipämie (Pavel et al., 1963; Hamwi et al., 1966; De Gennes et al., 1967; Oseid, 1971; Taton et al., 1972). Verstärkte Kalorienaufnahme führt nach Hamwi et al., (1966) und Taton et al. (1972) nicht zu einer Gewichtszunahme.

8. Pathophysiologische und ätiologische Überlegungen

Nach überwiegender Ansicht der Autoren liegt die primäre Störung der generalisierten Lipodystrophie im Stoffwechsel der Fettgewebszellen, der zu den Erscheinungen der Lipodystrophie und den beschriebenen metabolischen Veränderungen führt. Ob der excessive Fettverlust Folge einer gesteigerten Lipolyse oder einer primär gestörten Fett- oder/und Glucoseaufnahme der Adipocyten ist, kann nach Seip (1971) bis heute noch nicht entschieden werden. Wie dem auch sei, es fehlt ein funktionsfähiges Fettgewebe als Aufnahmeorgan sowohl für Fett wie für einen Glucoseüberschuß. Wenn man mit Renold et al. (1965) annimmt, daß das Fettgewebe der Hauptangriffspunkt der Insulinwirkung ist, lassen sich schwerwiegende Folgen für den gesamten Stoffwechsel absehen.

Im Folgenden sollen kurz die pathophysiologischen Überlegungen, wie sie besonders von Seip (1971) angestellt wurden, mitgeteilt werden: Das Fehlen eines funktionsfähigen Fettgewebes führt zu einem Anstieg des Fett- und Glucosegehaltes des Bluts. Die Folge davon ist eine verstärkte Fettablagerung in anderen möglichen Organen, so im reticuloendothelialen System und der Leber (Lawrence, 1946), wie auch eine kompensatorisch verstärkte Insulinsekretion. Wie oben schon erwähnt, kann ein erhöhter Insulinspiegel schon in der frühesten Kindheit von Lipodystrophikern gefunden werden. Die antidiabetische Wirkung des Insulins erfolgt dabei über all die anderen Mechanismen, welche nicht direkt ein funktionsfähiges Fettgewebe voraussetzen (ungestörte Glycogenogenese, hepatische Lipogenese und normale Glucose Utilisation, wie die Untersuchungen mit ^{14}C -Glucose von Schwartz et al. (1960) zeigen. Wie lange das eines wichtigen Erfolgsorgans beraubte Insulin die Störung des metabolischen Gleichgewichts kompensieren kann, hängt von verschiedenen Faktoren ab. So meint Seip (1971), daß in der Wachstums- und Entwicklungsperiode der Kinder eine größere Menge von Kalorien zu anabolen Prozessen verbraucht wird. Dies könnte die im höheren Alter von Lipodystrophikern zunehmende Tendenz zur Ausbildung eines Lipoatrophischen Diabetes und manche Unterschiede zwischen der congenitalen und erworbenen Form erklären. Weiter könnte fortlaufend verstärkte Insulinschüttung allmählich zu einer Erschöpfung der B-Zellen im Pankreas führen, sodaß sich sekundär ein Insulinmangeldiabetes ausbilden könnte. Erste Hinweise darauf sind die nach anfänglicher Überhöhung absinkenden Insulinspiegel, geringe Insulinantworten auf Sulfonylharnstoffgaben und ansteigende Werte von Glucose und Fett im Blut. Diese Entwicklung verläuft im allgemeinen bei der erworbenen Form der gen. Lipodystrophie schneller.

Seip (1971), der nicht wie viele andere Autoren (so in jüngster Zeit Tzangournis et al., 1973) eine verstärkte Sekretion von HGH oder einer ähnlichen Substanz als Erklärung für das vielfach beobachtete beschleunigte Größenwachstum und die akzelerrierte Knochenreifung bei der congenitalen Form annimmt, meint, daß diese Symptome eine Folge des ver-

mehrten Substratangebotes sind. Eine Parallele dazu findet er bei Feten diabetischer Mütter. Der verstärkte anabole Effekt der vermehrten Insulinsekretion kann außerdem als Ursache der schon beschriebenen Muskelhypertrophie, Cardiomegalie und Knochensklerose angenommen werden. Ob es auch bei der erworbenen Form der generalisierten Lipodystrophie zu diesen Erscheinungen kommt, dürfte wesentlich vom Zeitpunkt des Krankheitsbeginns abhängen.

Die äußerst geringe Neigung von lipoatrophischen Diabetikern zur Bildung von Ketonkörpern ist schon an anderer Stelle durch das Fehlen eines funktionsfähigen Fettgewebes erklärt worden. De Gennes et al. (1967) fanden bei Untersuchungen über den Respirationsquotienten eine relativ höhere Verbrennungsrate von Glucose als von Fett.

Zur pathophysiologischen Erklärung des Lipoatrophischen Diabetes werden von mehreren Autoren auch humorale Faktoren angeführt, die gelegentlich im Urin isoliert werden konnten.

So fanden Chalmers und Mitarbeiter (1958, 1960) einen Fett mobilisierenden Faktor (lipid mobilizing substance, LMS) im Urin von fastenden gesunden Personen. Hamwi et al. (1966) und Taton et al. (1972) konnten ihn auch bei ihren lipoatrophischen Diabetikern, jedoch unabhängig von einer Nahrungseinschränkung, nachweisen. Aarseth (1967), Seip (1967) und Kikkawa et al. (1972) fanden die Substanz dagegen nicht. Nach den Versuchen von Taton et al. (1972) kommt es nach Injektion der aus dem Urin seiner lipoatrophischen Patientin extrahierten LMS zu einem deutlichen Anstieg der FFS im Blut von Mäusen und zu einer verstärkten Fettinfiltration der Leber.

Trygstad (1967, 1968) hat aus der menschlichen Hypophyse ein Polypeptid mit lipolytischem Effekt auf menschliches und tierisches Fettgewebe isoliert. Bei Zugabe von Serum von gesunden Personen, nicht jedoch bei dem von lipoatrophischen Diabetikern, wurde durch Proteolyse der adipokinetische Effekt aufgehoben (Trygstad und Foss, 1967).

Hamwi et al. (1966) versuchen eine Erklärung der pathophysiologischen Zusammenhänge beim Lipoatrophischen Diabetes durch eine verstärkte humorale Fettmobilisation mit schneller Hydro-

lyse von Triglyceriden in FFG und Glycerin (Erklärung der Verhinderung von Fettspeicherung im Fettgewebe). Dabei nehmen die Autoren ausdrücklich auf den "Chalmers Faktor" Bezug. Die vermehrt gebildeten FFG werden in der Leber umgewandelt und als Triglyceride und andere Lipide teils gespeichert, teils wieder aus Blut abgegeben (Erklärung der Hepatomegalie und Hyperlipämie). Erhöhte FFG-Spiegel führen nach Kruger et al. (1961) zudem zu einer schnellen Freigabe von Leberglycose. Die Hyperglykämie könnte außerdem durch den von Sandle et al. (1963) entwickelten "glucose fatty-acid cycle" erklärt werden. Nach Ansicht der Autoren besteht ein zyklisches Interaktionsgeschehen zwischen dem Glucose- und Fettstoffwechsel im Muskel- und Fettgewebe. Erhöhte FFG-Spiegel im Plasma hemmen die periphere Glukoseverwertung im Muskelzellen durch abnehmende Insulinsensibilität der Zellmembran, durch Hemmung der Phosphofructokinase (wegen der aus dem Abbau der FFG verstärkt gebildeten Citrate) und der Hexokinase (wegen Anhäufung der Glucose-6-Phosphate).

1963 isolierten Louis und Mitarbeiter aus dem Urin von Patienten mit lipostrophischen Diabetes insulinantagonistische Polypeptide. Sie konnten auch im albuminhaltigen Urin von mehreren insulinresistenten jedoch nicht lipostrophischen Diabetikern gefunden werden (Louis und Conn, 1969). Louis et al. (1966) weisen diese speziellen Polypeptide auch in der Hypophyse nach.

Der sog. "Louis-Faktor" ruft eine relative Insulinresistenz hervor, hat aber keine Ähnlichkeit mit AOTH oder HGH (Louis et al., 1966). Die Autoren vermuten, daß die Polypeptide die Verwertung von Glucose im Fettgewebe blockieren, nicht jedoch in der Leber und im Muskelgewebe (Louis et al., 1966).

Sowohl der "Louis-Faktor" wie der "Chalmers Faktor" konnten von Hamwi et al. (1966) und Taton et al. (1972) aus dem Urin ihrer lipostrophen Diabetiker isoliert werden. Nach Taton et al. (1972) können die mannigfaltigen Störungen dieser Krankheit nur durch das Zusammenspiel beider Faktoren erklärt werden. Der Entstehungsort, der chemische Mechanismus und die

gegenseitige Beziehung der Faktoren ist jedoch heute noch weitgehend unbekannt.

Die bisherigen pathophysiologischen Überlegungen lassen sich folgendermaßen in zwei verschiedene Ansatzpunkte zusammenfassen:

1. Die grundlegende Voraussetzung für alle pathologischen Vorgänge ist das Fehlen eines funktionstüchtigen Fettgewebes als Speicherorgan. Dies kann durch eine primäre Störung der Adipozyten (intrinsic defect) oder durch einen äußeren Einfluß (nerval, humoral) bedingt sein (Seip, 1971).
2. Die Störungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel können als Folgewirkung bestimmter Substanzen, wie z. B. des Chalmers- und des Louis-Faktor erklärt werden (Taton et al., 1972).

Interessant sind die Überlegungen von Senior und Gellis (1964) und Volinard et al. (1971), daß ursächlich immunologische Prozesse beteiligt sein könnten. Hinweise darauf könnten die meist zu Beginn der Krankheit beobachtete Hyperplasie des Lymphatischen Systems, die häufig gefundenen Glomerulonephritiden, die gelegentlich beobachtete Pfeifer-Weber-Christiansche Panniculitis und die von Hamwi et al. (1966) beschriebenen Erfolge einer Cortisontherapie sein. In diesem Zusammenhang können auch die von Seip (1971) häufig vor Beginn der Lipodystrophie beobachteten Infektionskrankheiten erwähnt werden.

Die Ätiologie der generalisierten Lipodystrophie und des Lipoatrophischen Diabetes ist noch weitgehend unklar.

Nach Seip (1971) kann heute jedoch nicht mehr daran gezweifelt werden, daß die congenitale Form der gen. Lipodystrophie eine erbliche Krankheit mit autosomal rezessiver Erbgang ist. Bei Fällen von erworbener Lipodystrophie kann keine erbliche Belastung gefunden werden.

Von vielen Autoren wurde eine primär im Diencephalon gelegene Störung postuliert (Berardinelli, 1954; Seip, 1959). Hinweise dafür sind die außerordentlich häufigen abnormen Befunde im

Pneumencephalogramm. Die meist vor Beginn der Lipodystrophie beobachteten Infektionskrankheiten könnten durchaus eine Infektion des Gehirns verursacht haben. Anorexie nach Hypothalamusaffektion ist bekannt.

Eine hypothalamisch-hypophysäre Störung kann auf zwei Wegen zu einer Lipodystrophie führen:

1. humoral durch ein lipotropes Agens (mögliche Substanzen wurden schon erwähnt)
2. neurogen durch das autonome Nervensystem. Streng Dermatombezogene Fettverlsute wurden schon beschrieben (Steinberg und Gwinup, 1967); ebenso der Schwund von auf dystrophische Zonen autotransplantiertem Fettgewebe.

Andere Autoren nehmen eine primäre Störung im Fettgewebe an (Lawrence, 1946; Schwartz et al., 1960). Dafür sprechen die schon erwähnten entzündlichen Prozesse im Fettgewebe (Pfeifer-Weber-Christiansche Panniculitis zu Beginn der Lipodystrophie). Einen intrinsic defect der Adipocyten glaubten Brunzell et al. (1969) und Berg et al. (1970) gefunden zu haben. Seip (1971), der die bisher umfassendste Beschreibung der Lipodystrophie und des Lipoatrophischen Diabetes gegeben hat, nimmt keine einheitliche Ursache für die erworbene Form dieser Krankheit an.

"At our present state of knowledge I find it reasonable to assume that most cases of generalized lipodystrophy are diencephalic origin. Whether this postulated influence from the diencephalon is exerted via a lipotropic hormone (Louis et al., 1963; Hamwi et al., 1966; Trygstad, 1968) or via the autonomous nervous system as it is possible is in many cases of partial lipodystrophy, is impossible to decide present. Perhaps different mechanism may be operating in different cases. However I believe that in rare instances a primary abnormality of the adipose tissue may also lead to a generalized loss of fat with the secondary consequences of this loss."

Auch die jüngsten Veröffentlichungen (Taton et al., 1972; Kikkawa et al., 1972; Tzangournis et al., 1973) brachten keine wesentlich neuen Erkenntnisse über die Ätiologie dieser zwar seltenen aber in ihrem Metabolismus für die gesamte Diabetologie äußerst interessanten Krankheit.

Weiterführende Ansätze könnten jedoch in Untersuchungen über die von Louis und Chalmers beschriebenen Faktoren (Taton et al., 1972) und über das HGH mit seinen, in jüngster Zeit erkannten, unterschiedlichen Fraktionen, liegen.

9. Zusammenfassung und tabellarische Übersicht über die wichtigsten Befunde bei generalisierter Lipodystrophie und Lipoatrophischem Diabetes.

Die bisher umfassendste Literaturübersicht zur generalisierten Lipodystrophie und zum Lipoatrophischen Diabetes findet sich bei Seip (1971). Seip zählt 42 veröffentlichte Fallberichte über congenitale generalisierte Lipodystrophie, wobei in 11 Fällen ein Lipoatrophischer Diabetes angegeben wurde. Über Patienten mit erworbener Lipodystrophie wurde 28 mal berichtet; davon hatten 18 einen Lipoatrophischen Diabetes. Wir konnten in der Literatur seit 1971 10 weitere Fälle mit generalisierter Lipodystrophie (davon 7 congenitale) finden (Guihard et al., 1971; Güell-Gonzales et al., 1971; Taton et al., 1972; Kikkawa et al., 1972; Tzangournis et al., 1973); davon hatten 3 einen Lipoatrophischen Diabetes (Guihard et al., 1971; Taton et al., 1972; Kikkawa et al., 1972). Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß bisher etwa 80 Fälle mit generalisierter Lipodystrophie beschrieben worden sind. Ein Lipoatrophischer Diabetes fand sich bei 32 Patienten.

Bei dem von uns beschriebenen Krankheitsbild ist es sinnvoll, zwischen obligaten und akzidentellén Befunden zu unterscheiden, wobei zu beachten ist, daß das Auftreten einzelner Befunde auch davon abhängt, in welchem Lebensalter es zur Aus-

bildung einer Lipodystrophie gekommen ist.

Wenn man mit Seip (1971) annimmt, daß es bei allen Patienten mit generalisierter Lipodystrophie früher oder später zur Ausbildung eines Lipoatrophischen Diabetes kommt, können als kleinster gemeinsamer Nenner, dem alle Autoren zustimmen würden, folgende Symptome genannt werden:

1. generelles Fehlen von subcutanem und intraabdominellem Fett,
2. Hepatomegalie,
3. Hypertriglyceridämie,
4. Insulinresistenter Diabetes mit geringer Neigung zu Ketosebildung.

Diese Charakterisierung umfaßt im Vergleich zu den erstmals und Lawrence (1946) genannten 5 Merkmale nicht die Splenomegalie und den erhöhten Grundumsatz, da diese Befunde nicht immer vorhanden sein müssen.

Folgende Tabelle führt die wichtigsten zusätzlichen Befunde bei generalisierter Lipodystrophie auf:

Organsystem	Befund	Häufigkeit
Haut	Acanthosis nigricans	häufig
	Hyperpigmentation, faltige, rauhe, trockene Haut	häufig
	Hypertrichose	häufig bei congen. Form
	Eruptive Xanthome	gelegentlich nur bei erworbener Form
	ulcera cruris	gelegentlich bei länger bestehendem Diabetes
	Pfeifer-Weber-Christian'sche Panniculitis	sehr selten vor Beginn des Fettverlustes
Milz	Splenomegalie (sehr blutreich, selten Fetteinlagerung)	sehr häufig
Leber	Punktat: Zellen sehr fett- und glycogenreich	sehr häufig
	cirrhotischer Umbau	gelegentlich bes. bei erworbener Form (Todesfälle durch Coma hep. und Ösophagusvarizenblutung)
Abdomen	Protrusio unabhängig von Leber- bzw. Milzvergrößerung	häufig bes. bei congenitaler Form
Muskulatur	Hypertrophie	konstant bei congen. Form, bei frühem Beginn auch bei erworbener Form
	Atrophie	sehr selten

Organsystem	Befund	Häufigkeit
Herz	Cardiomegalie	häufig bei congen. Form, gelegentlich bei erworbener Form
	Herzfehler	vereinzelt
	unkl. Systolicum,	gelegentlich
	Herzschmerzen	
Gefäße	Blutdruckkerhöhung	gelegentlich
	diabetogene Vasculopathien	rel. selten und spät
perif. Nerven	diabetogene Neuropathie	rel. selten und spät
ZNS	abnormes Pneumoencephalogramm, bes. im Bereich 3. Ventricel und Basalzisterne	gelegentlich
	abnorme EEG-Befunde	gelegentlich
	geistige Entwicklungs- hemmung	öfter
Auge	diabetische Retinopathie	rel. selten und spät
Geschlechts- organe	Hypertrophie der Genitalien	oft, bes. bei congen. Form
	Ovarialzysten	relativ häufig
	Amenorrhoe, Blutungsunregelmäßigkeiten	relativ häufig
	geringe Entwicklung der weibl. Brust	häufig
Niere	Nephromegalie	häufig
	verschiedenste Nierenerkrankungen	auffallend häufig
Lymphknoten	gen. Lymphknotenvergrößerung	selten

Organsystem	Befund	Häufigkeit
Skelettsystem	Osteoporose	vereinzelt
	beschleunigtes Körper- wachstum und Knochenkern- reifung	oft bei congen. Form, bei frühem Beginn auch bei erworbener Form
Knochenmark	Fetteinlagerung (Schaum- zellen)	gelegentlich, soweit untersucht
Grundumsatz	sehr häufig erhöht	
HGH	soweit bestimmt öfter erhöht	
Routinelabor	im allgemeinen normal, nur sekundär pathologische Werte	
Insulinspie- gel	sehr häufig erhöht	
Insulinanti- körper	sehr selten höher als bei anderen insulinbehandel- ten Diabetikern	

(Zahlenangaben darüber, wie oft die einzelnen Befunde bisher beschrieben wurden, finden sich bei Guihard et al., 1971).

B) Krankengeschichte J. S.

1. Vorgeschichte

a) Familienanamnese:

Die Mutter der Patientin leidet seit Jahren an einer Adipositas permagna. Altersdiabetes seit einigen Jahren. In der Verwandtschaft der Mutter sind keine besonderen Krankheiten bekannt.

Der Vater von Johanna ist unbekannt, ebenso die Väter der vier Geschwister.

b) Anamnese der Patientin bis 1969 *)

J.S., ♀, wurde am 28. 4. 1954 als siebtes, uneheliches Kind ihrer damals 42-jährigen Mutter geboren. Das Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von 4000 g zeigte nach normal verlaufener Geburt keinerlei Auffälligkeiten und nahm bei normalem Appetit in der folgenden Zeit ständig an Gewicht zu. Erste Zähne im 4. Lebensmonat, Freisitzen im 5. Monat, im 9. Monat bereits freies Laufen. 1. Lebensjahr (1954): Pneumonie, 2. Lebensjahr (1956): Masern, Diphtherie, Otitis media und fragliche Parotitis epidem.. Bis zum Alter von 2 6/12 Jahren zeigte das Kind bei einer kräftigen körperlichen und normalen psychischen Entwicklung keinerlei Auffälligkeiten.

Danach fielen zunehmende Bewegungsunlust, Abmagerung und Berührungsempfindlichkeit auf. Das damals eher als mollig zu bezeichnende Kind bekam zuerst an den Beinen im Vergleich zum übrigen Hautniveau deutlich eingesunkene Stellen, an denen die darunterliegenden Muskelstränge leicht tastbar wurden. Es kam zu einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung. In der Universitäts-Kinderklinik Münster wurde die Diagnose Pfeifer-Weber-Christiansche Panniculitis nach den histologischen Befunden der betreffenden Hautpartien gestellt.

Anm. *) Die anamnestischen Angaben bis zum Jahr 1965 sind im wesentlichen der Arbeit von H.-J. Bandmann, N. Romiti und K. Stehr (1965) entnommen.

Im Alter von 2 9/12 Jahren war ein vollständiger Schwund des Unterhautfettgewebes an beiden Unterschenkeln zu erkennen; außerdem hatte der Prozeß schon die Oberschenkel ergriffen. Die in dieser Zeit angefertigten photographischen Aufnahmen zeigten an den Oberschenkeln deutliche Dellen und Erhebungen, während an den extrem dünnen Unterschenkeln die Struktur der Muskulatur klar zur Darstellung kam. Da der übrige Körper, auch das Gesicht, eher mollig war, fiel die Disproportionalität in der Fettverteilung besonders auf.

Erst im 6. Lebensjahr (April 1959) begann das Kind auch im Gesicht abzumagern. Im Juni 1959 erfolgte die erste stationäre Aufnahme in der pädiatrischen Poliklinik der Universität München. Die damaligen Aufnahmebefunde sind im folgenden zusammenhängend aus der Arbeit von Bandmann et. al. zitiert:

"Aufnahmebefund (Juni 1959). Das deutlich abgemagerte Kleinkind zeigte eine derbe Schwellung über dem rechten Jochbeinbogen. Die Haut wies in diesem Bereich eine sklerödemähnliche Beschaffenheit mit bläulich-livider Gefäßinjektion auf. Das Gesicht erinnerte am ehesten an eine Lipodystrophie. Im Gegensatz zur Lipodystrophie *) fehlte jedoch das Unterhautfettgewebe mit Ausnahme der Bauchhaut praktisch am ganzen Körper. Das Skelett- und Bewegungssystem wies keine Besonderheiten auf. Die Muskulatur schien nicht atrophisch zu sein. Es fanden sich lebhaft, fraglich gesteigerte Patellarsehnenreflexe und sehr lebhaft Achillessehnen- sowie Armsehnenreflexe, die nicht als pathologisch zu bewerten waren. Kirschkern- bis mandelgroße Lymphknoten, über denen man die Haut gut verschieben konnte, zeigten sich am Kieferwinkel und in der Inguinalgegend. Neben einer deutlichen respiratori-

Anm. *) Gemeint ist nach unserer Nomenklatur die "partielle Lipodystrophie" (Anm. von mir, O.S.)

schen Arrhythmie konnte am Herzen ein mittellautes systolisches Decrescendogeräusch mit Punctum maximum im 3. ICR li., sowie über der Herzbasis ein gespalten-ner 2. Ton festgestellt werden. Die Leber war nicht vergrößert, der Milzpol konnte getastet werden.

Röntgenologisch ergab sich im Schädel- und Abdominalbereich sowie am ganzen übrigen Skelett kein pathologischer Befund; insbesondere bestand kein Ossifikationsrückstand im Handwurzel- und Ellenbogengebiet. Die ophthalmologische Untersuchung ergab unauffällige Verhältnisse.

Die Durchführung verschiedener Funktionsproben erbrachte folgende Ergebnisse:

Im Wasserversuch ließ sich eine leichte überschießende Ausscheidung nachweisen. Bei der Insulin-Belastung zeigte sich ein ungenügender Blutzuckerabfall und eine verzögerte Gegenregulation. Auch bei der Dextrose-Belastung nach STAUB-TRAUGOTT war die Gegenregulation ungenügend, doch erwies sich die Adrenalinbelastung unauffällig.

Bei der Serumelektrophorese waren die Albumine deutlich vermindert (45,2 %), die Gammaglobuline mit 28,4 % bei einem Gesamteiweißgehalt von 7,52 g-% jedoch erhöht. Das C-reaktive Protein war schwach positiv, der Antistreptolysin-titer betrug 160 ASE. Das EEG war unauffällig. Im Elektromyogramm mit Ableitungen aus dem Rectus femoris und der Peroneusgruppe fanden sich Anzeichen einer auffallend gleichmäßig verteilten Schädigung mäßigen Grades in Form von abnorm kurzen, mehrgipfligen und polyphasischen Einheitsentladungen niedriger Amplitude. Diese legten die Annahme einer Schädigung entweder der motorischen Nervenendigungen oder von Muskelgewebe nahe.

Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Harn betrug 2,7 bzw. 1,2 mg pro die. Im Thorntest zeigte sich bei mehreren Kontrollen kein Ansprechen auf ACTH.

Serumcholesterin: 117 mg %; Serumelektrolyte: Chloride

82 - 89 mval/l, Na 123 - 136 mval/l, K 4,76 - 4,20 mval/l, Tuberkulinproben bis 1000 E Mantoux negativ; Urinstatus bei mehreren Kontrollen ohne pathologischen Befund; Blutbild: Ery. 4,78 Mill.; Hb. 14,5 g %; BKS 10/23, Leukocyten 5000 bei unauffälligem Differentialblutbild.

Die psychologische Untersuchung ergab eine fast psychotisch anmutende Kontaktstörung zur Um- und Mitwelt. Daher war das Kind praktisch zu keiner Testleitung zu bewegen. Das Verhalten war stuporähnlich mit fast fehlender Spontanaktivität.

Im Verlauf mehrerer Wochen ging die beschriebene Schwellung am Auge ohne Therapie praktisch völlig zurück. Bei einer Ernährung mit 2200 kal/die nahm das Kind während 6 Wochen ca. 1,5 kg an Gewicht zu.

Bei einer Wiederaufnahme im Februar 1960 war das Unterhautfettgewebe bis auf geringe Inseln am Oberbauch mehr oder weniger verschwunden. Oberhalb des Nabels fand sich eine höckerige, kleinapfelgroße, auf der Unterlage verschiebbliche Geschwulst. Die Haut darüber war verschieblich, nicht gerötet oder verfärbt. Während einer Behandlung mit Prednison unter Penicillinschutz in steigender Dosierung (30 - 60 mg/die) trat während 6 Wochen eine Gewichtszunahme von 1,8 kg (18,5 kg) auf. Eine sichtbare Zunahme des Unterhautfettgewebes trat nicht ein. Auf die Behandlung hin wurde das Kind freundlich und im Verhalten ausgeglichener.

Die psychologische Untersuchung wurde jedoch durch die Abwehrhaltung des Kindes nach dem ersten Testversuch die manchmal Formen von enthemmter Aggressivität annahm, sehr erschwert.

Im Mai 1962 wurde das Kind wegen interkurrent aufgetretener hochfieberhafter Tonsillitiden zur Tonsillektomie stationär aufgenommen. Die histologische Untersuchung der hochgradig hyperplastischen Tonsillen ergab keinen Anhalt

für eine Lipoidspeicherung.

Während der ambulanten Betreuung in den Jahren 1960 und 1961 war auffallend, daß die Kleine trotz sehr guten Appetits praktisch nicht an Gewicht zunahm. Die letzten Inseln des Fettgewebes am Bauch waren inzwischen restlos verschwunden. Gleichzeitig entwickelte sich ein sehr hart gespannter Bauch mit zunehmender Vergrößerung der Leber, die im August 1961 etwa 3 QF den Rippenrand überragte, im September 1962 jedoch schon in Höhe des Nabels stand. Die anfänglich nicht vergrößerte Milz war zu diesem Zeitpunkt auch etwa 3 QF unter dem Rippenrand tastbar. Gleichzeitig mit der Vergrößerung der Leber und Milz begann das Körpergewicht des Kindes erstmals wieder anzusteigen.

Spätere Befunde: Unter der gespannten Haut traten die Venen auffallend hervor; starke Lymphknotenschwellungen zeigten sich an beiden Kieferwinkeln und Halsseitensträngen. Die Punktion eines dieser Lymphknoten ergab ein normales Lymphknotenpunktat ohne Leukocytenvermehrung. Fettspeichernde Zellen ließen sich nicht nachweisen.

Die Punktion der stark vergrößerten Leber (1 QF unter dem Nabel) ergab eine hochgradige Fettspeicherung. Ebenso konnte im Knochenmarkspunktat bei annähernd normalen quantitativen Verhältnissen der Leuko-, Erythro- und Thrombocytopoese in der Fettfärbung (Sudan nach ROMEIS) eine deutliche Fettspeicherung nachgewiesen werden. In zahlreichen Reticulocyten, aber auch Leukocyten (Metamyelocyten, Stab- und Segmentkernigen) waren Fetttröpfchen enthalten. Zum Teil waren die Zellen damit so ausgefüllt, daß die Kerne kaum erkennbar waren.

Die Prüfung der BSP-Ausscheidung ergab eine hochgradige Funktionseinschränkung der Leber mit einer Retention von 10,6 % nach 30 '. Die Glucose- und Insulinbelastungen zeigten gleiches Verhalten mit auffallend geringer Gegenreaktion wie bei der ersten Untersuchung. Das Gesamteiweiß

war mit 9,02 g % erhöht; die Albumine lagen mit 44,5 Relationsprozenten niedrig; die Gamma-Globuline mit 29,6 % hoch. Die Serumelektrolytwerte entsprachen denjenigen der ersten Untersuchung: Na 131 mval/l, K 4,0 mval/l, Ca 4,8 mval/l. Das Serumbilirubin zeigte einen Wert von 0,25 mg %, während das Serumcholesterin mit 298 mg % bestimmt wurde. Die freien Fettsäuren im Serum waren hochgradig erniedrigt und ließen nach Glucosegabe einen starken Abfall erkennen. Auffallend war der Anstieg der freien Fettsäuren im Serum nach Nahrungskarenz. Die Lipoidwerte im Serum zeigten sich leicht erhöht:

Gesamtcholesterin	298 mg %
Estercholesterin	224 mg %
freies Cholesterin	74 mg %
Phosphatide	283 mg %
Gesamte veresterte Fettsäuren	717 mg %
Neutralfett (errechnet)	389 mg %

Ergänzende Laboratoriumsbefunde. Urinstatus einschl. Gallenfarbstoff: o. B.; Blutbild: Erythrocyten 4,9 Mill.; Hb. 10,9 g %; Leukocyten 5900; BKS 30/47. Das Differentialblutbild zeigte normale Verteilung. Reticulocyten 9 o/oo, Thrombocyten 345 000, subaquale Blutungszeit 1,5 ', Gerinnungszeit 4,35 min, 17-Ketosteroide im Harn: 4 mg/die. Thrombelastogramm o. B., Prothombinzeit normal, Grundumsatz 38 +%, Pneumencephalogramm: geringgradige Hirnatrophie, Liquor o. B., EEG: keine Anomalien. Im EMG ließ sich nachweisen, daß zwar das periphere motorische Neuron offenbar nicht in Mitleidenschaft gezogen war, der entzündliche Prozeß stellenweise jedoch auch auf das Muskelgewebe übergriffen hat.

Die psychologische Untersuchung ergab auch zu diesem Zeitpunkt eine Kontaktstörung mit abnormen Verhaltensweisen, die besonders in gewohnten, fremden Situationen manchmal stuporähnliche Formen annahmen.

Im Stanford-Intelligenztest erreichte das Mädchen einen IQ von 69 (Debilität leichteren Grades).

Dermatologischer Befund: Das Kind wurde im Sommer 1959 konsiliarisch und von Januar 1962 bis November 1964 poliklinisch untersucht. Die Befunde waren mit Ausnahme der Erscheinungen am Rumpf identisch.

(Ergänzung der Anamnese: Die Hauterscheinungen sollen im 5. Lebensjahr zum ersten Mal aufgetreten sein. Zunächst hätten sie sich in der Achselhöhle und am Hals gezeigt). Es fällt eine starke Atrophie des gesamten Unterhautgewebes auf. In einer besonderen Weise waren die Achselhöhlen, der Nacken, der Hals und der obere Rumpf verändert. Dort fanden sich schärfer begrenzte braune, verrucöse, plattenartige Flächen und Papeln. An einzelnen Stellen war die Entwicklung der Plaques durch Konfluierende Papeln zu erkennen. Im Bereich der vorderen und hinteren Axillarlinie waren die verrucösen Veränderungen am stärksten ausgeprägt. Am schwächsten ausgebildet, jedoch nach deutlich mit rauher Oberfläche tastbar, waren die Herde im Bereich des Rumpfes. Im Bereich des seitlichen Halsdreiecks waren die Veränderungen netzartig angeordnet. Genitoanal war nur eine unscharf begrenzte, leichte Pigmentierung mit glatter Oberfläche erkennbar. In der Mundhöhle konnte man neben einer Lingua plicata derbe, rötliche und stecknadelkopfgroße Papeln, die z. T. verrucös und mit weißlicher Oberfläche ausgebildet waren, beobachten.

Die Diagnose lautete: Acanthosis nigricans mit Papillomatose confluente et reticulée (Gougerot-Carteaud). Sowohl von der Haut der Achselhöhle als der vom Rumpf wurden Probeexcisate entnommen. Beide ergaben qualitativ gleich, quantitativ unterschiedliche Bilder: Orthohyperkeratose, Papillomatose, Pigmenteinlagerungen in den Basalzellen, mäßige perivaskuläre, vorwiegend lymphocytäre Infiltrate (axillär stärker als am Rumpf). In dem orthohyperkeratotischen Str. corneum des vom Rumpf gewonnenen Exzisates fanden sich jedoch zahlreiche PAS-positive Pilzfäden und Sporen. Die an zehn weiteren Stellen vorgenommenen mykologischen

Proben ergaben überall den Nachweis von *Malassezia furfur*. In Proben von der Axilla, vom Hals und Nacken sind keine Pilzelemente gesehen worden.

Verlauf. Mit Schmier- und Teerschwefelseife gelang es, die Erscheinungen am Rumpf fast völlig zum Verschwinden zu bringen. Die Herde in den Achselhöhlen und am Hals blieben unverändert. Die mykologischen Kontrollen erbrachten eine Bestätigung des Behandlungserfolges, es ließen sich keine Pilzfäden oder Sporen mehr nachweisen." Soweit der Bericht aus dem Jahr 1965.

Seit dem 11. Lebensjahr (1900) kommt es bei der Patientin zu rezidivierenden therapeutisch schwer zu beeinflussenden ulcera an beiden Unterschenkeln.

1969 wurde J. S. wegen "Krampfanfällen" in das Kinderkrankenhaus Steinhöring eingeliefert. Von der Patientin waren Schüttelkrämpfe an beiden Armen, thorakales Druckgefühl und Dyspnoe angegeben worden. Eine Ursache der "Krampfanfälle" konnte nicht gefunden werden, jedoch wurde bei der klinischen Untersuchung erstmals ein manifester Diabetes mellitus festgestellt. Die Patientin war zu diesem Zeitpunkt 14 Jahre alt.

2. Verlaufsbeschreibung der Krankheit von 1969 - 1973

Die Patientin J. S. ist seit August 1969 in abwechselnd stationärer und ambulanter Behandlung der Med. Poliklinik der Universität München. Der folgende Verlaufsbericht erfaßt die Jahre 1969 bis 1973. Er legt besonderen Wert auf die mannigfaltigen, sich oft verändernden Symptomkomplexe, wobei einzelne Befunde besonders zum Stoffwechselgeschehen nur dann wiedergegeben sind, wenn sie für den Verlauf unmittelbare Bedeutung haben. Ansonsten sind alle Befunde gesondert in ihrer zeitlichen Folge zusammengefaßt, sodaß eine genaue Zuordnung zu den einzelnen Krankheitsphasen leicht möglich ist.

J.S. wurde zum ersten Mal im August 1969 zur stationären Einstellung ihrer Diabetes vom Hausarzt in die Medizinische Poliklinik überwiesen. Zu diesem Zeitpunkt bekam die Patientin 36 E Komb. Insulin morgens und 24 E abends bei entsprechender Diät, ohne daß die Blutzuckerwerte eine Tendenz zur Normalisierung zeigten.

Bei der Aufnahme am 25. 8. 1969 konnte folgender Befund erhoben werden: 14-jähriges, debiles, kontaktgestörtes, kachektisches Mädchen, 157 cm groß, 34,6 kg schwer. Fehlen jeglichen Unterhautfettgewebes mit Hervortreten der Skelettmuskulatur, die eher atrophisch erscheint. Haut und sichtbare Schleimhäute ausreichend durchblutet. Trophische Unterschenkelgeschwüre, braunes Hautpigment mit Hyperkeratose in den Axillen und am Hals (Acanthosis nigricans). Kein Ikterus. Keine Ödeme. Keine vergrößerten Lymphknoten.

Kopf: Kalotte leicht klopfempfindlich. NAP frei. NNH frei.

Zunge feucht, livide gerötet, nicht belegt. Fehlen des Bichat'schen Fettpfropfens. Gebiß schadhafte. Es finden sich nur noch 9 z. T. sanierungsbedürftige Zähne. Rachen gerötet. Zustand nach Tonsillektomie. Schleimstraße.

Hals: Schilddrüse nicht vergrößert, gut schluckverschieblich, keine Lymphknoten.

Thorax: Symmetrisch konfiguriert. Pulmo: seitengleich beatmet, Grenzen gut atemverschieblich, perkutorisch unauffällig, verschärftes Atemgeräusch.

Cor: Grenzen im Normbereich. 1. HT gespalten. leises Systolicum mit p. m. über der Spitze. RR 140/100, Puls 100/min.

Mammae: Nicht altersentsprechend entwickelt, nur etwas prominenter Warzenhof.

Abdomen: Straffe Bauchdecke, Leber überragt 2 - 3 Querfinger den re. Rippenbogen (12,5 cm in der MCL), Rand derb, nicht druckdolent. Nierenlager bds. frei. Äußeres Genitale unauffällig. Normale Scham- und Achselbehaarung.

Gefäße: A. dorsalis pedis rechts nicht palpabel, links schwach tastbar, keine Störungsgeräusche.

Skelett und Extremitäten: Wirbelsäule nicht klopfempfindlich. Extremitäten aktiv und passiv frei beweglich. Braun-rote fleckige Pigmentierung an den Beugeseiten der großen Gelenke und am Rumpf. Im distalen Drittel bd. Unterschenkel finden sich medial zwei nässende pfennig- bis markstückgroße Ulcera. Bläulich livide Verfärbung bd. Unterschenkel bis über die Fußrücken.

ZNS: Pupillen reagieren prompt auf Licht und Convergenz. Alle Reflexe seitengleich auslösbar. Keine Sensibilitätsausfälle. Debilitas.

Vita veg.: Großer Durst, häufiges Wasserlassen, auch nachts; daher Schlafstörungen.

Vita sex.: Menarche noch nicht eingetreten.

Während des Klinikaufenthaltes wurde versucht, durch eine ständige Erhöhung der Insulineinheiten die Blutglucosewerte zu senken. Auch bei einer Dosis von 50 E Komb. Insulin morgens und 34 E abends kam es zu keiner befriedigenden Reaktion des Stoffwechsels. Während des ganzen Klinikaufenthaltes fand sich von zwei Ausnahmen abgesehen (nach dem

Genuß von mehreren Flaschen Bier), kein Aceton im Urin. Die Patientin aß wenig und ließ die meisten Speisen unbeachtet. Oft erbrach sie das Wenige, das sie aß. Auffallend war, daß die Patientin nach dem Essen häufig die Toilette aufsuchte, wobei sich der Verdacht auf ein künstlich ausgelöstes Erbrechen ergab. Die trophischen Ulcera an beiden Unterschenkeln konnten durch täglich erneuerte Verbände mit Nebacetinpuder und Bepanthensalbe bis auf linsengroße trockene Reste abgeheilt werden.

Ein nach einem Wespenstich am dorsum manus sich entwickelnder Abszeß mußte chirurgisch eröffnet werden.

Im routinemäßig durchgeführten EKG fanden sich erstmals Hinweise auf eine Störung der Erregungsrückbildung ohne, daß subjektive Beschwerden angegeben wurden.

Die ophthalmologische Untersuchung zeigte flohstichartige, z. T. frische Blutungen am Fundus.

Wie schon früher wurde auch diesmal bei der psychologischen Untersuchung eine ziemliche Kontaktstörung bei einem erheblichen geistigen und seelischen Entwicklungsrückstand und leichte Debität festgestellt. Auffällig war, daß die Verhaltensstruktur der Patientin starke Ähnlichkeit mit der an anorexia nervosa Erkrankten zeigte.

Bei der Entlassung nach einem Monat hatte die Patientin 11/2 kg Körpergewicht zugenommen.

Wegen stechender Schmerzen im re. Unterbauch und Übelkeit seit 3 Wochen wurde die Patientin am 13. 4. 1970 erneute stationär aufgenommen. Da die Schmerzen nach einer, allerdings am Widerstand der Patientin gescheiterten, gynäkologischen Untersuchung völlig verschwanden, wurde eine Psychogenese der Beschwerden vermutet.

Wie bei der Aufnahme im August 1969 fand sich eine etwa 3-Querfinger über dem Rippenbogen vergrößerte Leber. Die Milz war auch jetzt nicht vergrößert tastbar. Die EKG-Störungen bestanden unverändert fort.

Seit ihrer Entlassung 1969 hatte die Patientin die Insulineinstellung von morgens 50 E Komb. Insulin Hoechst und abends

34 E beibehalten. Die Blutzuckerwerte lagen bei der Aufnahme wie auch vor einem Jahr unverändert um 250 mg %, der Urin war acetonfrei. Während des Klinikaufenthaltes wurde die Insulintagesdosis bis auf 450 E Komb. Insulin Hoechst gesteigert, ohne daß es zu einer merklichen Blutzuckersenkung kam. Auch die zusätzliche Gabe von Biguaniden brachte kein besseres Ergebnis. Bald nach der Entlassung am 7. 5. 1970 klagte die Patientin erneut über teils dumpfe, teils stechende Schmerzen im gesamten Unterbauch. Es kam zu Übelkeit und Brechreiz vor und nach dem Essen bei allgemeiner Abneigung gegen Fleisch und Fett. Häufige, weiche oder wässrige Stühle wurden angegeben. Bei der stationären Wiederaufnahme am 23. 7. 1970 hatte die Patientin ein Körpergewicht von 36,6 kg. Der Aufnahmebefund war im Vergleich zum April des Jahres unverändert. Während des Klinikaufenthaltes bildeten sich erneut ulcera an beiden Unterschenkeln, die unter Aureomycin-Salbenverbänden bald wieder abheilten. Man benutzte die stationäre Anwesenheit der Patientin zur Überprüfung der Stoffwechsellage unter jeweils verschiedenen therapeutischen Bedingungen über mehrere Wochen (siehe Versuch 1, S. 101).

Schon während des stationären Aufenthalts wurde am 1. 8. 1970 die Insulintherapie abgesetzt und auch nach der Entlassung bis zum 30. November 1970 nur eine diätische Behandlung durchgeführt, wobei die in 14-tägigem Abstand gemessenen Blutzuckerwerte keine wesentliche Erhöhung zeigten. Da auch ein erneut am 1. 12. 1970 begonnener Versuch mit dem Insulinpräparat Novo Lente bei wechselnder Dosierung zu keinem besseren Erfolg führte, wurde endgültig seit dem 22. 3. 1971 eine Insulintherapie aufgegeben und nur mehr diätetisch behandelt, wobei äußerst fraglich bleibt, ob sich die Patientin, besonders unter ambulanten Bedingungen, an die Vorschriften gehalten hat (vgl. Therapieplan, S.203 ff).

Wegen stechender Schmerzen im re. Unterbauch bei gleichzeitiger Appetitlosigkeit und Übelkeit erfolgte am 3. 4. 1971 eine erneute stationäre Aufnahme. Die Patientin erbrach mehrmals Speisereste und Schleim, hatte jedoch normal geformten unauffälligen Stuhl. Mit Temperaturspitzen von über

40 Grad bot die Patientin ein septisches Bild. In den mehrmals angelegten Blutkulturen konnte staphylococcus aureus hämolyticus nachgewiesen werden. Entsprechend den Resistenzbestimmungen wurde die Patientin mit Ampicillin und Tetracyclin erfolgreich behandelt. Daneben wurden über längere Zeit Präparate mit den Vitaminen A, B, C, D verschrieben. Da die Nahrungsaufnahme verweigert wurde, erfolgte die Ernährung parenteral. An der Eintrittsstelle des Venenkatheters am li. Oberarm entwickelte sich jedoch bald eine Thrombophlebitis, die sich bei entsprechender Behandlung schnell zurückbildete.

Diesmal konnte eine um 3 - 4 Querfinger über den Rippenbogen vergrößerte Milz getastet werden. Die Leber hatte in der MCL eine Höhe von 8 cm (3 Querfinger über den Rippenbogen).

Die Blutzuckerwerte waren während dieser Sepsis auffallend niedrig. (vgl. S.93) und Tabelle der Blutzuckerwerte S.183 ff.

Während des Klinikaufenthaltes klagte die Patientin über stechende Schmerzen in der Herzgegend. Die deshalb geschriebenen EKG's brachten neben Hinweisen auf eine Erregungsrückbildungsstörung erstmals auch solche auf einen Außenschichtschaden. Unspezifische Schmerzen in beiden Schultergelenken, die röntgenologisch jedoch unauffällig waren, wurden angegeben.

Im Juli 1971 kam es wegen zu enger Schuhe am medialen Nagelrand der rechten Großzehe zu einer Paronychie, die mit Nebacetinpuder [Ⓟ] und Schonung des Beines rasch zur Abheilung gebracht werden konnte. Bei der stationären Aufnahme klagte die Patientin über häufige, teils dünnflüssige Stühle bei unverändert weiterbestehender Appetitlosigkeit und Abneigung gegen Fett und Fleisch. Wegen häufiger Nycturie kam es zu Schlafstörungen. Bei der Aufnahme fielen diesmal an der Haut beider Unterschenkel und Füße circumscripte, scharf begrenzte, atrophische, sclerosierte und pigmentierte Stellen auf, welche als Necrobiosis lipoidica diagnostiziert wurden.

Im August 1971 wurde die Patientin nach einer längeren Fahrt beim Absteigen vom Fahrrad plötzlich ohnmächtig. Bei Wiedererlangen des Bewußtseins nach etwa 10 Minuten traten stechende Schmerzen über der Herzspitze auf, die sich jedoch bald besserten. Einige Wochen später wurde die Patientin nach einem aufregenden Fernsehfilm erneut bewußtlos über eine Dauer von etwa einer Stunde (nach Angaben der Mutter). Krämpfe konnten weder vorher noch während des Bewußtlosigkeitszustandes beobachtet werden. Die unmittelbar nach Krankenhauseinlieferung abgenommenen Blutwerte gaben keinerlei Hinweise auf eine diabetisch bedingte Ketoacidose, hyperglycämische Hyperosmolarität oder gar hypoglycämische Zustände.

Die Ursache der Synkopen blieb völlig ungeklärt. Eine cardiale Genese wurde diskutiert, zumal schon seit über drei Wochen vor Klinikaufenthalt konstante Schmerzen an der Herzspitze, die sich bei Anstrengung verschlimmerten, bestanden. Häufig kam es zu anfallweisem Herzjagen begleitet von Atemnot. Zur Abklärung des konstant bestehenden Systolicums wurde EKG, Phonokardiogramm, Apexcardiogramm und Carotispulskurve geschrieben. Die Befunde erbrachten den Verdacht einer subvalvulären Aortenstenose; eine Herzkathederuntersuchung konnte jedoch wegen des schlechten Allgemeinzustandes der Patientin nicht durchgeführt werden.

Wegen der rezidivierenden Durchfälle kam es zu einem Kaliummangel.

Die subjektiven Herzbeschwerden besserten sich nicht durch Einnahme von Dociton[®], eher durch Placebogaben.

Während einer Untersuchung über das Stoffwechselverhalten der Patientin kam es 3 Stunden nach Beginn der Glucose- und 50 Minuten nach Beginn der Insulininfusion erneut zu einer plötzlich auftretenden Bewußtlosigkeit. Die während des ganzen Versuches fortlaufend geschriebenen Blutzuckerwerte zeigten auch zur Zeit des Ohnmachtsanfalles keinerlei Auffälligkeiten. Einige Minuten nach Absetzen der Insulininfusion und nach Erhöhung der Glucosemenge kam die Patientin wieder zu Bewußtsein. Auch diesmal konnte keine pathogenetische Erklärung gefunden werden (s. S. 110).

Schon bald nach Entlassung am 10. 9. 1971 verschlechterte sich der AZ der Patientin zusehends. Es kam zu einer Infektion des Mittelohres und der Nasennebenhöhlen. Bei der erneuten Aufnahme Anfang Oktober klagte die Patientin über Schmerzen beim Luftholen und zunehmende Atemnot, sodaß sie nachts mit bis zu drei Kissen schlafen mußte. Häufig auftretende stechende Herzbeschwerden verstärkten sich besonders bei Anstrengung und hielten danach etwa zwei Stunden an. Schwindelzustände und Schmerzen im Kopfbereich, in der rechten Schulter, im Oberarm und um die Nabelgegend wurden angegeben. Die Patientin fühlte sich sehr schwach und hatte nur geringen Appetit. Sie war überwiegend bettlägrig.

Bei der fachärztlichen Untersuchung wurde eine chronische Sinusitis frontalis et ethmoidalis rechts und ein Mittelohrprozeß links festgestellt. In der Kultur des Ohrabstrichs wuchs staph. heam. aureus. Behandlung mit Ampicillin; außerdem Propranolol und ein Beruhigungsmittel.

Am 1. 1. 1972 kam die Patientin erneut in stationäre Behandlung. Kurz vorher war nach verstärkten stehenden Schmerzen in der Herzgegend wieder eine plötzliche Bewußtlosigkeit aufgetreten. Dabei war die Patientin zu Boden gestürzt und mit dem Hinterkopf am Steinboden aufgeschlagen. Bewußtlosigkeitsdauer etwa 5 Minuten. Eine Stunde später kam es zu einer erneuten Ohnmacht. Auch diesmal fand sich kein Anhalt für eine hypoglycämie, oder ketoacidotische Stoffwechselentgleisung. Von der Patientin wurden nur seit etwa 4 Wochen bestehende Cephalgien bes. im Hinterkopf angegeben.

Bei der Aufnahme wog die Patientin 35 kg. Die Schädelkalotte war am Hinterkopf stark klopfempfindlich. In der regio submandibularis wurden mehrere erbsen- bis bohngroße Lymphknoten festgestellt. Die Leber war 10 cm in der MCL, die Milz unverändert 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Die Beweglichkeit der Zehen 2 - 5 war diesmal aktiv nur minimal möglich, passiv schmerzhaft. Außerdem konnten die Finger nicht ganz durchgestreckt werden. Diese Störungen waren von der Patientin schon vor etwa 6 Wochen bemerkt worden. Außerdem wurde Kribbeln in den Fingern, Pelzigkeit und Kältegefühl

angegeben, Beschwerden, die seit etwa einem Jahr beständig zugenommen hatten. Bei der Sensibilitätsuntersuchung am rechten Unterschenkel und li. und re. Fuß war eine Unterscheidung zwischen stumpf und spitz nicht möglich. Das allgemeine Reflexgeschehen war unauffällig. Bei im Vergleich zu früher unverändertem Befund brachte das EEG sonst keine Seitenhinweise oder näher eingrenzbare Anomalien.

Nach der Entlassung am 7. 1. 1972 bestanden sowohl die Cephalgien als auch die Herzbeschwerden weiterhin fort. Ebenso kam es zu wiederholten Durchfällen, die jetzt besonders nach Einnahme von sauren Speisen auftraten. In Folge davon kam es wieder zu einer Hypokaliämie und Hyponatriämie, welche mit Kalium Substitution und NaCl reicher Kost erfolgreich behandelt wurde. Die nun monatlich durchgeführten ambulanten BZ-Kontrollen erbrachten Werte zwischen 300 und 450 mg% bei einer 24 h Urinzuckerausscheidung von 40 - 50 g. Das Körpergewicht hielt sich bei 36 kg. Im Juli 1972 trat am li. proximalen lat. Patellarand eine harte, nicht gerötete Vorwölbung auf, die unverschieblich und leicht druckschmerzhaft war. Die Röntgenaufnahme zeigte einen Patella-sporn. Dabei wurde auch erstmals eine Osteoporose im Bereich beider Kniegelenke festgestellt, die bei den folgenden Untersuchungen auch in anderen Skeletteilen zu finden war.

Im September 1972 kam es erstmals zu eruptiven Xanthomen am rechten Knie- und Ellenbogengelenk. Blutfettwerte liegen aus dieser Zeit nicht vor. Im November 1972 traten wieder Schmerzen im re. Unterbauch mit Druckschmerz um den von McBurney beschriebenen Punkt bei sonst weichen Bauchdecken auf. Für einen entzündlichen Prozeß gab es keinen Anhalt. Die mit verstärkten Durchfällen einhergehenden Beschwerden wurden antibiotisch und symptomatisch behandelt.

In dieser Zeit kam es auch zu einer Thrombophlebitis am linken Fuß, welche eine stationäre Aufnahme der Patientin nötig machte. Johanna klagte über Schmerzen im li. Fuß, bei Bewegung in der linken Hüfte und besonders bei Kälte in den Fingergelenken. Außerdem wurden stechende Schmerzen über der

Herzspitze schon bei geringer Belastung und bei Witterungs-
umschwung angegeben.

Bei der Aufnahmeuntersuchung fiel die für die 18-jährige
äußerst geringe Entwicklung der Brust auf. Der Behaarungs-
typ war jedoch normal weiblich. Die Leberhöhe in der MCL
war auf 11 cm angewachsen, die Milz 2 - 3 Querfinger unter
dem RB tastbar.

Während des Klinikaufenthaltes wurde ein Harnwegsinfekt mit
Staph. haem. aureus mit Tetracylin erfolgreich behandelt.
Die EKG Befunde zeigten weiterhin eine Störung der Erre-
gungsrückbildung. Die Blutzuckerwerte blieben konstant hoch
ohne Neigung zur Stoffwechselentgleisung. Aceton wurde nicht
im Urin festgestellt. Auffällig war eine konstante Pulsfre-
quenz von etwa 100 Schlägen pro Minute. Bei normalen Schild-
drüsenbefunden fand sich bei mehrmaligen Kontrollen eine
deutliche Erhöhung des Grundumsatzes.

Einen Tag nach Entlassung kam es bei der Patientin zu Bauch-
koliken mit Erbrechen und Fieber. Die Schmerzen zentrierten
sich, wie früher, in den rechten Unterbauch. Vermehrt tra-
ten Durchfälle auf. Erneute Klinikaufnahme am 12. 12. 1972.
Es fand sich ein diskret druckschmerzhafter Unterbauch ohne
Loslaßschmerz und Abwehrspannung. Bei rectaler Untersuchung
war der re. Adnexegebiet nur geringfügig druckschmerzhaft.
Unter i. v. Tetracylingaben kam es zur baldigen Besserung
des Krankheitsbildes.

Seit dem 28. Dezember 1972 ist die Patientin wieder in ambu-
lanter Behandlung. Die monatlich kontrollierten Blutzucker-
werte liegen jetzt bei 450 mg%. Eine Insulinbehandlung ist
bisher nicht wieder aufgenommen worden.

Von 1969 - 1973 wurde die Patientin zwölfmal stationär in der Medizinischen Poliklinik der Universität München behandelt.

Zusammenfassung der Klinikaufenthalte von 1969 - 1973:

<u>Datum</u>	<u>Einweisungsgrund</u>
25. 8. - 29. 9. 1969	Diabeteseinstellung
13. 4. - 12. 5. 1970	Stechende Schmerzen im Unterbauch
25. 5. - 11. 6. 1970	Weiterbehandlung
23. 7. - 9. 9. 1970	Schmerzen rechter Unterbauch
3. 4. - 13. 5. 1971	Verdacht auf Appendicitis
24. 6. - 7. 7. 1971	Paronychie rechte Großzehe
16. 8. - 10. 9. 1971	unklare Bewußtlosigkeitszustände
1. 10. - 8. 10. 1971	Otitis media und sinusitis frontalis et ethmoidalis. Verschlechterung des AZ
1. 1. - 7. 1. 1972	unklare Bewußtlosigkeitszustände
24. 10. - 7. 11. 1972	Thrombophlebitis li. Fuß Ulcera cruris
23. 11. - 8. 12. 1972	stechende Herzschmerzen
12. 12. - 28. 12. 1972	unklare Schmerzen re. Unterbauch

Zwischen den einzelnen Klinikaufenthalten war die Patientin in ständiger ambulanter Kontrolle in etwa 14-tägigen Abständen.

C) Zusammenfassung und Aufgliederung des Krankenberichts

1. Zusammenfassung und Aufgliederung einzelner Beschwerdekomplexe

Die in den Jahren 1969 - 1973 aufgetretenen Beschwerden sind in der folgenden Tabelle in zeitlicher Reihenfolge zusammengefaßt wiedergegeben.

Beschwerden in den Jahren 1969 - 1973:

Datum	Beschwerden	Bemerkung
Aug. 1969		trophische ulcera cruris bde. Unterschenkel
	Appetitlosigkeit, häufiges postprandiales Erbrechen	
	Infektion nach Insektenstich am dorsum manus li.	Abszeß dorsum manus
Apr. 1970	Stechende Schmerzen re. Unterbauch, Übelkeit	
Mai 1970	Stechende Schmerzen gesamter Unterbauch, Übelkeit, Abneigung gegen Fleisch und Fett, wiederholt Diarrhoen	
Juli 1970		Ulcera cruris bde. U. S.
Apr. 1971	Stechende Schmerzen re. Unterbauch, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Temp. 40 ° C.	Sepsis (Staph. haem. aur.)
		Thrombophlebitis li. Oberarm (nach Venenkatheder)
	Herzschmerzen, Schmerzen im Schultergelenk	

Datum	Beschwerden	Bemerkung
Juli 1971		Paronychie re. Großzehe
	Durchfälle, Appetitlosigkeit, Abneigung gegen Fett und Fleisch	
Aug. 1971	plötzliche Bewußtlosigkeit nach Fahrradfahrt. Herzstechen nach Wiedererlangung des Bewußtseins	
	plötzliche Bewußtlosigkeit nach aufregendem Fernsehfilm	
	Herzschmerzen bes. nach Anstrengung, Herzjagen, Atemnot	
	rezidivierende Durchfälle	Hypokaliämie
	plötzliche Bewußtlosigkeit während Glucose + Insulin-Infusion	
Okt. 1971	Schmerzen li. Ohr + Stirne re.	Otitis media li. Sinusit. front. et ethmoid. re (Staph. haem. aur.
	Atemnot, Herzstechen, Schwindel, Cephalgien, Schmerzen re. Schulter, re. Oberarm, Nabelgegend, Appetitlosigkeit.	
Jan. 1972	plötzliche Bewußtlosigkeit bei vorhergehendem Herzstechen; eine Std. danach erneute Bewußtlosigkeit.	
	Steifigkeit, Parästhesien, Kältegefühl aller Finger. Sensibilitätsstörung re. Unterschenkel u. beide Füße	

<u>Datum</u>	<u>Beschwerden</u>	<u>Bemerkung</u>
Jan. 1972	druckschmerzhafter harter Knoten volar, radial, re. Unterarm	
Feb. 1972	Cephalgien, Diarrhoen bes. nach sauren Speisen	Hypokaliämie und Hyponatriämie
Juli 1972	Vorwölbung li. proximaler Patella-Patellasporn rand	eruptive Xanthome re Knie- und El- lenbogengelenk
Nov. 1972	Schmerzen re. Unterbauch, Diar- rhoen, Halsschmerzen, Schmerzen in den Fingergelenken.	Thrombophlebitis li. Fuß
Dez. 1972	kolikartige Schmerzen re. Unter- bauch, Erbrechen, Fieber, Durch- fälle	

Bakterielle Infektionen von 1969 - 1973:

<u>Datum</u>	<u>Art der Infektion</u>	<u>Erreger</u>
Aug. 1969	Abszeß dorsum manus	staphylococcus haemolyticus aureus
Apr. 1971	Sepsis	staphylococcus haemolyticus aureus
	Thrombophlebitis Oberarm nach Venen- katheder	nicht bestimmt
Juli 1971	Paronychie re. Groß- zehe	nicht bestimmt
Okt. 1971	Otitis media, sinusi- tis frontalis et ethmoidalis	staphylococcus haemolyticus aureus
Nov. 1972	Thrombophlebitis li. Fuß	nicht bestimmt

Einige der von der Patientin angegebenen Beschwerdekomp-
plexe konnten nicht eindeutig pathogenetisch erklärt
werden.

Pathogenetisch ungeklärte Beschwerdekomp-
plexe von 1969 - 1973:

<u>Zeitpunkt des Auftretens</u>	<u>Beschwerden</u>	<u>Diagnostische Überle- gungen</u>
Aug. 1971 3 x Jan. 1972 2 x	plötzliche Bewußt- losigkeitszustände	Ursache völlig ungeklärt (cerebral? cardial? Stoff- wechsel bedingt? psychogen?)
häufig rezidi- vierend wäh- rend der Jahre 1969 - 1973	Schmerzen im Abdo- men bes. re. Unter- bauch	Appendicitis? psychogen? Pseudoperitonitis diabetica? Stoffwechsel bedingt? Pankreatitis?
häufig rezidi- vierend wäh- rend der Jahre 1969 - 1973	stechende Herz- schmerzen, Tachy- cardien	dringender Verdacht auf subvalvul. Aortenstenose.

Pathogenetisch völlig ungeklärt sind die plötzlichen Zustän-
de von Bewußtlosigkeit. Sie wurden erstmals im August 1971
von der Patientin angegeben. Ob die Zustände damals die
ersten ihrer Art waren, kann nicht mit Sicherheit gesagt
werden. Möglicherweise lag den von der Patientin so bezeich-
neten "Krampfanfällen", welche 1969 zur Einweisung in das
Kinderkrankenhaus Steinhöring führten, ein ähnliches Gesche-
hen zugrunde. Insgesamt kam es in den Jahren 1971 und 1972
zu fünf Anfällen von Bewußtlosigkeit, wobei vier in häusli-
chem Milieu und einer unter ärztlicher Beobachtung erfolgten.
Im Jahr 1973 kam es zu keinem ähnlichen Geschehen.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die bisher aufgetretenen Bewußtlosigkeitszustände.

Bis zum Jahre 1973 erfaßte Anfälle von Bewußtlosigkeit:

Zeitpunkt	Nr.	Beschreibung der Anfälle	Dauer der Bewußtlosigkeit	Anmerkung
Aug. 1971	1.	Nach längerer Fahrt beim Absteigen vom Fahrrad plötzliche Bewußtlosigkeit, danach Herzschmerzen	circa 10 Min.	
Aug. 1971	2.	Nach aufregendem Fernsehfilm plötzlicher Anfall von Bewußtlosigkeit	circa 1 Std.	(?) Einweisung Krankenhaus Schwabing, dann Med. Poliklinik
Aug. 1971	3.	3 Std. nach Beginn einer 5 % Glucoseinfusion (0,5 g/kg/h; insg. 50 g) und 50 Min. nach Beginn einer Insulininfusion (2 IE/min; insg. 100 IE) plötzliche Bewußtlosigkeit (s. S. 110 ff)	5 Min.	Fortlaufende Blutuntersuchung vor, während und nach dem Anfall
Jan. 1972	4.	nach vorhergehend stechenden Herzschmerzen plötzliche Bewußtlosigkeit. Dabei Sturz auf einen Steinboden mit Aufschlagen des Hinterkop-	circa 5 Min.	

Zeitpunkt	Nr.	Beschreibung der Anfälle	Dauer der Bewußtlosigkeit	Anmerkung
Jan. 1972	5.	Eine Stunde danach erneute Bewußtlosigkeit	keine Angaben	Einweisung Med. Poliklinik

Die erste Klinikeinweisung mit anschließender Untersuchung erfolgte beim zweiten Anfall im August 1971. Die im Krankenhaus Schwabing erhobenen Befunde konnten die ursprüngliche Vermutung, daß es sich bei der Patientin um komatöse Zustände bei diabetischer Stoffwechselentgleisung handle, nicht bestätigen. Es wurde weder eine Ketoacidose noch eine Hyperosmolarität des Blutes festgestellt. Die Blutglucose-Werte unterschieden sich nicht wesentlich von den sonst erhobenen. Besondere Bedeutung kommt dem Bewußtlosigkeitszustand zu, der bei einer Stoffwechseluntersuchung aufgetreten war. Im August 1971 (Anfall Nr. 3) wurde zunächst mit einer Infusion mit 5 % Glucose ($\frac{1}{5}$ g/kg/h) begonnen. Nach zwei Stunden 15 Minuten wurde dazu Altinsulin infundiert (2IE/Min.). Nach einer Infusionsdauer von 3 Stunden 5 Minuten mit Glucose (insgesamt 50 g) und 50 Minuten mit Insulin (insgesamt 100IE) kam es plötzlich zu einem Bewußtlosigkeitszustand, der etwa 5 Minuten andauerte. Die Insulininfusion wurde sofort gestoppt, während die Glucosegabe erhöht wurde (Infusion mit 20 % Glucose, insgesamt 18 g). Das Verhalten der Werte von Blutglucose und Freien Fettsäuren wird aus der Tabelle zum Versuch Nr. 2 vom 26. 8. 1971 ersichtlich. Dabei sind keine besonderen Auffälligkeiten festzustellen (S. ff).

Zum Zeitpunkt des Auftretens von Fall 1 und 2 bekam die Patientin täglich 3 x 24IE Insulin. Fall 3 ereignete sich während einer Insulininfusion. Fall 4 und 5 geschahen während einer Periode, in der die Patientin kein Insulin bekam.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß eine diabetische (oder auch hypoglycämische) Stoffwechselentgleisung

für die oben geschilderten Zustände nicht als ursächlich angenommen werden kann.

Zweimal wurden vor oder nach den Bewußtloskeitszuständen stechende Schmerzen in der Herzgegend angegeben (Fall 1 und 4). Deshalb könnte eine cardiale Ursache vermutet werden. Wenn auch der endgültige Nachweis noch nicht erbracht werden konnte, ist es wahrscheinlich, daß bei der Patientin eine subvalvuläre Aortenstenose vorliegt. Die jeweils nach den einzelnen Anfällen angefertigten EKGs (17. 8. 71; 30. 8. 71; 4. 1. 72; 25. 11. 72) zeigten außer Erregungsrückbildungsstörungen keine besonderen Auffälligkeiten (S.151 ff).

Für eine cerebrale Ursache ergaben sich keine Anhaltspunkte aus den neurologischen Untersuchungen. Die nach Anfall 1, 2, und 3 am 7. 9. 1971 und nach Anfall 4 und 5 am 5. 1. 72 durchgeführten elektroenzephalographischen Untersuchungen zeigten neben wechselnd diffusen Unregelmäßigkeiten keine Seitendifferenzen, Herdsymptome oder Krampfpotentiale. Nachdem es im August 1971 während einer Insulininfusion zu plötzlicher Bewußtlosigkeit gekommen war, wurde im Versuch vom 7. 9. 1971 unter ähnlichen Bedingungen EEG, Pulsfrequenz und Blutdruck gemessen. Auch hier konnten keine Besonderheiten festgestellt werden (weiteres siehe Versuch 3, S.113 ff).

Auffällig ist besonders das Auftreten der Bewußtloskeitszustände während für die Patientin aufregender Umstände (Fernsehfilm, Infusionen; Anfall 2 und 3). Bei Fehlen weiterer Hinweise bleibt eine reine psychogenetische Erklärungsweise spekulativ. Erwähnenswert ist aber in diesem Zusammenhang die Neigung der Patientin zu Hyperventilation.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bis heute noch keine befriedigende pathogenetische Erklärung für die Bewußtloskeitszustände gefunden werden konnte. Gemeinsam ist allen Anfällen das plötzliche Auftreten ohne subjektiv angebbare Prodromi. Auch objektiv konnten keine sichtbaren Vorzeichen gefunden werden (Fall 3). Die Dauer der Zustände beträgt

etwa 5 - 10 Minuten. Die für Fall 2 angegebene 1 Stunde muß als Ausnahme und mit Vorbehalt (Angaben der Eltern) betrachtet werden. Krämpfe wurden nie beobachtet.

Wiederholt kam es in den Jahren 1969 - 1973 zu unklaren stechenden, teils kolikartigen Bauchschmerzen, die sich vornehmlich im rechten Unterbauch lokalisieren ließen. Allein viermal wurde die Patientin deshalb in die Klinik eingewiesen. Weder die fachärztlichen Untersuchungen des Chirurgen noch des Gynäkologen konnten die Ursache dieser Beschwerden erhellen. Sie waren häufig von Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen begleitet. Zweimal kam es zu Temperaturerhöhung.

Tabelle über Bauchschmerzen, welche zur Klinikeinweisung führten:

Datum	Beschwerden	Bemerkung
Apr. 1970	Stechende Schmerzen rechter Unterbauch	plötzliches Verschwinden der Beschwerden nach gynäkologischer Untersu- chung. Psychogen?
Mai 1970	Wiederholt dumpfe, teils stechende Schmerzen im gesamten Unterbauch. Durchfälle, Übelkeit, Erbrechen	
Apr. 1971	Stechende Schmerzen rech- ter Unterbauch, Appetit- losigkeit, septische Tem- peraturen	Sepsis (Staph. haem. aur.)
Nov 1972	Kolikartige Schmerzen rechter Unterbauch, Fie- ber, Erbrechen, Durch- fälle.	

Wiederholt klagte die Patientin in den Jahren 1969 - 1973 über stechende Schmerzen in der Herzgegend, die meist anfallsartig auftraten und unterschiedlich lang anhielten. Zeitweise wurde ein kontinuierliches Druckgefühl angegeben. Außerdem kam es zu anfallsweisen Tachykardien mit Atemnot und Schwindel. Die Beschwerden waren nicht ausschließlich abhängig von Anstrengung; sie traten auch in Ruhe und im Zusammenhang mit den oben erwähnten Ohnmachtsanfällen (Fall 1 und 4) auf. Die in den Jahren 1969 - 1973 durchgeführten EKGs zeigten mit einer Ausnahme (4. 1. 1972) durchgehend Störungen der Erregungsrückbildung (s. S.150ff). Außerdem lagen Hinweise auf einen Außenschichtschaden vor. Mit großer Wahrscheinlichkeit liegt dem seit Jahren bekannten Systolicum eine subvalvuläre Aorten-Stenose zugrunde. Zur Erklärung der cardialen Beschwerden muß außerdem der stark eingeschränkte Allgemein- und Ernährungszustand angeführt werden.

Mit Gaben von Propranolol bis zu 20 mg täglich konnten die subjektiven Beschwerden nicht gebessert werden. Eher halfen Placebogaben.

2. Zusammenfassung der klinischen Befunde nach Organsystemen Allgemeine Entwicklung, Wachstum und Gewicht

Die körperliche Entwicklung in Größe und Gewicht verlief bis zum Alter von 2 1/2 Jahren normal. Danach kommt es mit zunehmendem Schwund des Unterhautfettgewebes bei normalem weiteren Größenwachstum nur zu geringen Gewichtszunahmen und einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung im psycho-emotionalen Bereich. Es findet sich weder eine Ossifikationsverzögerung noch eine beschleunigte Knochenkernreifung. Bei der röntgenologischen Durchuntersuchung 1971 und 1972 (Alter 17 Jahre) kommt ein altersentsprechendes Skelettsystem zur Darstellung (s. S. 143ff).

In den Jahren 1969 bis 1973 schwankte das Körpergewicht der Patientin zwischen 34 und 37 kg. Insgesamt war keine Gewichtszunahme festzustellen. Die Zunahme der Körpergröße

betrug im gleichen Zeitraum etwa 10 cm (s. S. 156 ff).

Insulintherapie und verschiedene Diätformen hatten keinen Einfluß auf das Körpergewicht.

Die Brust ist bis auf die Knospung der Mamillen zu keiner weiteren Entwicklung gekommen. Im Alter von 19 Jahren besteht noch eine primäre Amenorrhoe (S.138f). Die intellektuelle und emotionale Entwicklung zeigt im Jahre 1969/70 einen deutlichen Rückstand (S.139f).

Skelett- und Bewegungssystem

Bei der allgemeinen röntgenologischen Durchuntersuchung des Skelettsystems im Jahre 1959 konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Die Muskulatur war normal entwickelt. Durch das generelle Fehlen des Unterhautfettgewebes trat sie ab 1969 deutlich hervor, wirkte aber eher atrophisch. 1972 konnte man eine ausgesprochene Muskelatrophie diagnostizieren. Die EMG-Befunde aus den Jahren 1959 bis 1962 (Bandmann et al., 1965) wiesen auf entzündliche Prozesse im Muskelgewebe hin (S.48)

Seit Januar 1972 besteht eine aktive Bewegungseinschränkung an den Zehen 2 - 5 beider Füße. Die aktive Bewegung ist schmerzhaft.

Bei einer röntgenologischen Durchuntersuchung 1972 (S. 145 ff) wurde erstmals eine allgemeine, schwere Osteoporose mit auffälliger Intensitätszunahme des Befalls der Skelettanteile von oben nach unten festgestellt. So waren besonders beide Vorfüße mit Fußwurzelknochen betroffen, während an der oberen Extremität nur Anzeichen für eine Osteoporose gefunden wurden. Der Beginn dieser Knochenatrophie dürfte in den Jahren 1970 - 1971 angenommen werden. So sind die Röntgenaufnahmen beider Hände vom 18. 8. 1971 noch unauffällig, die vom 26. 10. 1972 (S. 143) zeigen jedoch schon eine deutliche Osteoporose, die zu diesem Zeitpunkt aber an der unteren Extremität wesentlich fortgeschrittener war. Erwähnenswert ist, ohne dadurch einen pathogenetischen Zusammenhang zu postulieren, daß der Schwund des Unterhautfettgewebes sich in ähnlich metamerer Folge entwickelte. Ein deutlich zeitlicher Zusammenhang besteht zwischen der Ausbildung der allgemeinen Osteoporose und dem Manifestwerden des Diabetes mellitus im Jahre 1969.

Bei den röntgenologischen Untersuchungen in den Jahren 1959-1973 wurde nie ein Ossifikationsrückstand festgestellt.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die in der Zeit von 1959 - 1973 erhobenen Befunde des Skelettsystems.

Röntgenbefunde des Skelettsystems (Einzelbefunde S. 143 ff)

Datum der Untersu- chung	Skeletteil	Befund
1959	Schädel und übriges Ske- lettsystem	unauffälliger Befund
13. 4. 1971	Schulterge- lenk links	altersentsprechend normal
18. 8. 1971	Bde. Hände	altersgemäß normales Handskelett
26. 10. 1972	Bde. Hände	altersgemäß; deutliche Osteo- porose
26. 10. 1972	Bde. Unter- arme, mit El- lenbogengelenk	Verdacht auf Osteoporose
26. 10. 1972	Bde. Oberarme mit Schulter- gelenk	altersgemäß; kein Hinweis auf Osteoporose
26. 10. 1972	Bde. Schulter- blätter	normaler Befund
23. 10. 1972	Beckenüber- sicht	geringfügige Osteoporose
23. 10. 1972	Bde. Femurkno- chen	Osteoporose besonders der ge- lenknahen Anteile
23. 10. 1972	Bde. Unter- schenkel	schwere allgemeine Osteoporose beider tibiae, angedeutet bei beiden fibulae, stärker in de- ren gelenknahen Anteilen
28. 7. 1972	Bde. Kniege- lenke	Patellasporn li. deutliche Osteoporose

Datum der Untersu- chung	Skeletteil	Befund
23. 10. 1972	Bde. Sprung- gelenke	Schwerste allgemeine Osteo- porose
23. 10. 1972	Bde. Vorfüße	Schwerste allgemeine Osteo- porose
26. 10. 1972	Wirbelsäule	mehrbogige Skoliose, Streck- haltung der BWS und LWS
4. 1. 1972	Schädel	Schädelnähte altersentsprechend. Epiphysenverkalkung. Sella turc. unauffällig
26. 10. 1972	Schädel	gleicher Befund
26. 10. 1972	Sella turica (Spezialauf- nahme)	unauffälliger Befund

Haut

Lipodystrophie:

Im Alter von 2 6/12 Jahren (1956) begann bei dem Mädchen zunächst ausschließlich an beiden Unterschenkeln das Unterhautfettgewebe zu schwinden. Das histologische Untersuchungsergebnis sicherte die Diagnose einer Pfeifer-Weber-Christian'schen Panniculitis. Drei Monate später griff der Prozeß auch auf die Oberschenkel über. Mit sechs Jahren (1959) wurde dann das Gesicht befallen, sodaß bis auf die Bauchhaut das gesamte Unterhautfettgewebe verschwunden war. 1961 schwand auch das restliche Fettgewebe. Im Alter von sieben Jahren bot das Mädchen schließlich das Bild einer generalisierten Lipodystrophie.

Entwicklungsstadien der totalen Lipodystrophie:

<u>Alter</u>	<u>Betroffenes Fettgewebe</u>	<u>Bemerkung</u>
2 6/12 Jahre (1956)	Beginn des Fettgewebeschwundes an beiden Unterschenkeln	allgemeine Entwicklungsverzögerung, Gewichtsverlust. Histologisch gesicherte Pfeifer-Weber-Christian'sche Panniculitis
2 9/12 Jahre (1957)	völliger Fettverlust an beiden Unterschenkeln; Übergreifen auf die Oberschenkel	
5 Jahre (1959)	Beginn im Gesicht	
6 Jahre (1960)	Beginnender Fettverlust der Bauchhaut	Beginn der Leber- und Milzvergrößerung
7 Jahre (1961)	totale Lipodystrophie	

Acanthosis nigricans:

Nach den Angaben von Bandmann et al. (1965) sollen im Jahr 1959 (5. Lebensjahr des Mädchens) zum ersten Mal Hauterscheinungen in den Achselhöhlen und am Hals aufgetreten sein. Etwas später wurde auch der Rumpf davon befallen. Es fanden sich scharf begrenzte, verrucöse, plattenartige Flächen und Papeln, die z. T. konfluieren. Diese Erscheinungen waren in verschieden starker Ausprägung in beiden Achselhöhlen, am Nacken, Hals, oberer Rumpf und genito-anal lokalisiert. Außerdem war die Mundschleimhaut beteiligt. Es wurde die Diagnose Acanthosis nigricans mit Papillomatose confluente et reticulée (Gourgerot-Carteaud) gestellt.

Pityriasis versicolor:

In den papillomatösen Herden der Rumpfhaut konnten 1962 Pilzfäden von malassezia furfur gefunden werden. Abheilung der Herde durch entsprechende antimycotische Behandlung.

Ulcera cruris:

Seit 1966 (11. Lebensjahr) kam es wiederholt zur Ausbildung trophischer Ulcera an beiden Unterschenkeln. Während der Beobachtungszeit in der Medizinischen Poliklinik bildeten sich 1969 und 1972 nässende, pfennig- bis markstückgroße ulcera an der Medialseite des distalen Drittes beider Unterschenkel aus.

Necrobiosis lipoidica:

Seit 1970 finden sich an beiden Unterschenkeln und Füßen circumscribte sklerosierte und pigmentierte Herden, die als z. T. ulcerierte Necrobiosis lipoidica diagnostiziert wurden.

Eruptive Xanthome:

Im September 1972 kam es erstmals zur Ausbildung eruptiver Xanthome am rechten Knie und rechten Ellenbogengelenk.

Herz und Gefäßsystem

Seit der ersten klinischen Untersuchung 1959 ist ein systolisches Geräusch mit punctum maximum 3. ICR li. bekannt. Die 1971 und 1972 deshalb angestellten Untersuchungen (S. 153 ff) erbrachten den dringenden Verdacht einer subvalvulären Aortenstenose. Die zur endgültigen Klärung der Diagnose nötige angiographische Herzkathederuntersuchung konnte bisher wegen des stark eingeschränkten Allgemeinzustandes der Patientin nicht durchgeführt werden. Wahrscheinlich ist das Vitium Ursache der häufigen subjektiven Beschwerden im cardialen Bereich. Von 1969 bis 1973 liegen fortlaufende EKG-Befunde vor (S. 150 ff). In fast allen konnten Zeichen einer mehr oder weniger ausgeprägten Störung der Erregungsrückbildung gefunden werden. Hinweise auf einen Außenschichtschaden brachten die Untersuchungen vom 6. 4. 1971, 20. 3. 1973 und 4. 4. 1973. Die in den Jahren 1969 bis 1972 wiederholt gemachten Röntgenaufnahmen zeigten ein kleines, mittelständiges und unauffällig konturiertes Herz. Die Patientin hatte eine ziemlich konstante Pulsfrequenzerhöhung (S. 156 ff) mit einem Mittelwert um 100 Schläge pro Minute.

Zeitweise wurden erhöhte Blutdruckwerte (S. 156 ff) mit systolischen Spitzen von 150 mm Hg und diastolischen Spitzen von 110 mm Hg gemessen. Auffällig ist die rechts-links-Differenz.

Alle Gefäße bis auf die arteria dorsalis pedis, welche links nicht und rechts nur schwach palpabel ist, sind gut tastbar. 1971 und 1972 erkrankte die Patientin an einer Thrombophlebitis am Oberarm und am Unterschenkel.

Magen-Darm-Trakt

Seit 1969 kam es zu wiederholten, teils kolikartigen Schmerzen im rechten Unterbauch, deren Ursache ungeklärt ist (siehe S. 70).

Häufige Durchfälle, manchmal mit Übelkeit und Erbrechen, die gelegentlich zu einer Hypokaliämie und Hyponatriämie

führten, wurden angegeben (S.88, 165). Bei Prüfung des Stuhls auf Ausnützung wurde 1969 eine Spur Fett und Stärke festgestellt.

Die 1971 und 1972 angefertigten Abdomenübersichtsaufnahmen (S. 149) zeigten bis auf eine Leber- und Milzvergrößerung keine Auffälligkeiten.

Die Hepatosplenomegalie bewirkte seit etwa 1972 eine deutliche Vorwölbung des Oberbauches, bei verhältnismäßig straffen Bauchdecken (S.81 , 82)

Gebiß

Auffällig ist das äußerst schadhafte Gebiß. 1969 fanden sich nur mehr 6 Zähne im Ober- und 5 Zähne im Unterkiefer (S.

Augen

Bei der augenärztlichen Untersuchung 1959 wurde der Fundus als normal beurteilt (Bandmann et al., 1965). 1969 dagegen fand man bei sonst unauffälligen Verhältnissen in der mittleren Periferie vereinzelte, flohstichtartige, zum Teil frische Blutungen im Sinne einer retinitis diabetica. In diesem Jahr wurde auch der Diabetes mellitus manifest. Im April 1970 (zu dieser Zeit wurde die Patientin mit Insulin behandelt) sah man am Fundus strichförmige und eine flächenförmige Blutung; außerdem Mikroaneurysmen. Ebenso im Jahre 1972. Auffällig ist das Untersuchungsergebnis vom 17. 8. 1970, nach dem der Fundusbefund normal gewesen sein soll. Die Patientin trägt seit 1954 wegen Myopie eine Brille.

Fundusbefunde der Jahre 1959 - 1972 (Einzelbefunde S. 137)

Datum	Fundus	Bemerkung
1959	unauffällig	
20. 9. 1969	Fundus diabeticus. Vereinzelt flohstichartige Blutungen, z. T. frisch	Diabetes mellitus manifest; Beginn der Insulinbehandlung
5. 5. 1970	Fundus diabeticus: strich- und flächenförmige Blutung; Mikroaneurysmen	Insulinbehandlung
17. 8. 1970	kein Anhalt für Fundus diabeticus;	Insulinbehandlung
7. 1. 1972	Fundus diabeticus; Mikroaneurysmen	Seit Sept. 1970 keine Insulinbehandlung mehr

Leber

Mit zunehmendem Verschwinden des Unterhautfettgewebes kam es 1960 erstmals zu einer Vergrößerung der Leber. Im August 1961 war sie 3 QF über dem Rippenbogen tastbar und erreichte im September 1962 die Nabelhöhe. Zugleich wurde zu dieser Zeit eine starke Milzschwellung beobachtet. Das Leberpunktat zeigte eine hochgradige Fettspeicherung der Zellen im Sinne einer Fettleber. Zirrhotische Umbauprozesse wurden nicht beobachtet. Die BSP-Ausscheidung wies mit einer Retention von 10,6 % nach 30 Minuten auf eine hochgradige Funktionsstörung hin. Bei der Klinikaufnahme 1969 fand man eine 2 - 3 Querfinger den Rippenbogen überragende Leber mit derbem, nicht durchdolentem Rand.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Größenverhältnisse der Leber während der Jahre 1959 - 1972:

Datum	Größe der Leber	Bemerkung
1959	keine Vergrößerung festgestellt	
1960/61	beginnende Vergrößerung	totales Verschwinden des Unterhautfettgewebes; Milz-Lymphknotenvergrößerung
1961 Aug.	3 QF über den Rippenbogen vergrößert	
1962 Sept.	Nabelhöhe	
1969	3 - 4 QF (12,5 cm in der MCL)	
1970	3 QF	
1971 April	3 QF (8 cm in der MCL)	
1971 Juli	9 cm in der MCL	
1972 Jan.	10 cm in der MCL	
1972 Nov.	11 cm in der MCL	

Milz

Bei der Untersuchung 1959 konnte der Milzpol getastet werden. Schon 1962 war das Organ auf 3 QF unter dem Rippenbogen angewachsen. In derselben Zeit kam es auch zu einer Leber- und passageren Lymphknotenvergrößerung, außerdem zum Schwund der letzten Fettgewebeinseln. Als die Patientin 1971 wegen einer Sepsis eingeliefert wurde, fand man eine um etwa 3 - 4 QF unter dem Rippenbogen geschwollene Milz. Dieser Befund blieb dann, von einigen Größenschwankungen abgesehen, bis zum Jahr 1972 unverändert. Eine Milzpunktion wurde nicht durchgeführt.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Größe der Milz in den Jahren 1959 - 1972:

<u>Datum</u>	<u>Größe</u>	<u>Bemerkung</u>
1959	Milzpol kann getastet werden	1961 Lipodystrophie total. Starke Leber-, Milz- und Lymphknotenschwellung
1962	3 QF über dem Rippenrand	
1971	3 - 4 QF über dem Rippenrand	Sepsis
1972 Jan.	2 - 3 QF über dem Rippenrand	
1972 Dez.	3 QF über dem Rippenrand	

Lymphknoten

Die von den Lymphknoten erhobenen Befunde sind weitgehend unauffällig. Durch das Fehlen jeglichen Unterhautfettgewebes besteht eine relativ gute Tastbarkeit. In den Untersuchungsberichten bis zum Jahr 1972 werden einzig kirsch- bis mandelkerngroße Lymphoglandulae in der regio submandibularis und inguinalis erwähnt. Bemerkenswert ist, daß es im Jahr 1962, als Milz und Leber zu schwellen begannen, auch zu einer starken Lymphknotenvergrößerung in beiden Kieferwinkeln und an der Halsseite gekommen war. Das LK-Punktat zeigte bei weitgehend normalen Verhältnissen keine Lymphocyten-Vermehrung. Es wurden keine fettspeichernden Zellen gefunden.

Hals-Nasen-Ohren-Bereich

1962 wurde das damals 8-jährige Kind wegen interkurrent aufgetretenen hochfieberhaften Tonsillitiden tonsillektomiert. Der histologische Befund zeigte hochgradige hyperplastische Tonsillen ohne jede Lipoidspeicherung. 1971 erkrankte die Patientin an einer Sinusitis frontalis re. und otitis media li., die erfolgreich antibiotisch behandelt wurde.

Geschlechtsorgane und sekundäre Geschlechtsmerkmale

Die gynäkologische Untersuchung vom 22. 12. 1972 (S. 138 f) brachte einen im wesentlichen unauffälligen Tastbefund. Bei äußerlich unauffälligen Geschlechtsorganen fand sich ein etwa taubeneigroßer Uterus. Die Ovarien waren nicht sicher tastbar. Die Geschlechts- und Achselbehaarung war normal, jedoch zeigte die Brust eine für ein Mädchen von 18 Jahren auffallend geringen Entwicklungsstand: leichte Knospung mit prominentem Warzenhof. Beide Brustdrüsenkörper scheinen vorhanden zu sein. Das Chromosomengeschlecht ist eindeutig weiblich (S. 160).

Im 19. Lebensjahr noch keine Menarche (primäre Amenorrhoe).

Niere und ableitende Harnwege

Von den harnbereitenden und -ableitenden Organen sind bis 1969 keine pathologischen Befunde bekannt. Eine gezielte Nierenuntersuchung wurde auch während der Beobachtungszeit (1969 - 1973) nicht durchgeführt.

Bei den Abdomenleeraufnahmen (6. 4. 1971 und 12. 12. 1972; S. 149) fanden sich keine vergrößerten Nierenschatten, ebenso keine Funktionsstörungen nach den Befunden des Routine-labors (S. 167).

Der Urin war ständig zuckerhaltig. Nur vereinzelt wurde Aceton festgestellt. Der ph-Wert lag zwischen 4, 8 und 6,0. Bilirubin war nie, Urobilinogen 3 x positiv. Seit 1972 konnte zeitweise Eiweiß im Urin festgestellt werden (S. 170).

Im Urinsediment konnten sehr häufig Leucocyten, Plattenepithelien und vereinzelt Erythrocyten gefunden werden. Seit 1972 ist der Urin oft Heglopositiv. Bakterien und Zylinder wurden nie festgestellt. (S. 170). I. v. Pyelogramm: Normalgroße Nieren. Hinweise auf chron. Pyelonephritis.

Zentralnervensystem

Das 1962 durchgeführte Elektroencephalogramm zeigte keine Anomalien, während die Untersuchungen vom 7. 9. 1971 und 5. 1. 1972 deutlich abnorme Befunde lieferten (S. 154). Sie wurden als Zeichen einer Entwicklungshemmung bei möglicher diffuser Schädigung des Cerebrum interpretiert. Seitenhinweise oder Herdzeichen fanden sich nicht.

Im Pneumoencephalogramm (1962) kam das Bild einer geringgradigen Hirnatrophie zur Darstellung. Die Untersuchung des cerebrospinalen Liquors war ohne pathologischen Befund.

1962 wurde bei der psychologischen Untersuchung eine Deblilität mäßigen Grades festgestellt (IQ im Stanford-Intelligenztest von 69). Das Kind zeigte außerdem eine fast psychotische Kontaktstörung und stuporähnliches Verhalten (siehe Bandmann et al., 1965).

Die in den Jahren 1959 - 1973 geprüften Reflexe zeigten außer einer allgemeinen Übererregbarkeit keine Auffälligkeiten. Pathologische Reflexe waren nie auslösbar.

1972 wurde eine Sensibilitätsstörung am rechten Unterschenkel und beiden Füßen festgestellt, wo eine Unterscheidung zwischen spitz und stumpf nicht möglich war.

1959 und 1962 wurde ein Elektromyogramm vom musculus rectus femoris und den Muskeln der Peroneusgruppe abgeleitet. Dabei fanden sich Hinweise auf eine Schädigung entweder der motorischen Nervenendigung oder des Muskelgewebes.

1962 wurde ein entzündlicher Prozeß eindeutig im Muskelgewebe festgestellt, während die periferen Nerven nicht in Mitleidenschaft gezogen waren.

Von 1971 bis 1973 kam es insgesamt 5 x zu plötzlichen Bewußtlosigkeitszuständen (S.67f), deren Pathogenese bisher nicht primär dem ZNS zugeschrieben werden konnte.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die dem ZNS zuzuordnenden Störungen:

<u>Untersuchung</u>	<u>Art der Störung</u>
EEG (1971, 1972; S.	Abnormer Befund (diffuse Schädigung, Entwicklungshemmung)
Pneumoencephalogramm (1962)	Zeichen geringgradiger Hirnatrophie
Psychologische Untersuchung (1962, 1969, 1970; S.	Geringgradige Debilität, Kontaktstörung
EMG (1959, 1962)	Entzündlicher Prozeß im Muskelgewebe, evtl. der motorischen Nervenendigung Bewußtlosigkeitszustände (Ursache ungeklärt)

Psyche

Bei den psychologischen Untersuchungen in den Jahren 1959, 1960, 1969 und 1970 (S.139 ff) wurde eine mehr oder weniger starke Kontaktstörung festgestellt. Im Alter von 5 bzw. 8 Jahren machte die Patientin auf den Untersucher eine fast stuporösen Eindruck, zeigte andererseits aber auch ein enthemmt aggressives Verhalten. Der IQ-Wert nach Stanford von 69 ließ eine Debität mäßigen Grades annehmen. Die Untersuchungen in den Jahren 1969 und 1970 zeigten eine deutliche psychische Überlagerung des gesamten Krankheitsbildes. Außerdem fand man bei dem damals 15- bzw. 16-jährigen Mädchen die gleiche Verhaltensstruktur, wie sie bei anorexia nervosa Erkrankten bekannt ist. Zur genaueren Klärung der psychogenetischen Beteiligung am Krankheitsbild hätte es jedoch eines Aufenthaltes in einer entsprechenden Klinik bedurft. So bleibt auch unentschieden, wie groß der Anteil psychogener Faktoren an den Herz- und Abdominalbeschwerden und Bewußtlosigkeitszuständen ist. An der allgemeinen psycho-emotionalen Entwicklungshemmung haben sicher mittlerweile auch die häufigen und langen Hospitalisierungen von 1969 - 1972 Anteil. Eine entsprechende psychogonische und arbeitstherapeutische Förderung fand bisher nicht statt.

J.S. ist ohne Schulabschluß und Berufsausbildung. Zeitweilig war sie als Haushaltsgehilfin tätig, zeigte jedoch "äußerst geringe Leistungen". Am liebsten hält sich das Mädchen zu Hause bei ihrer Mutter auf, zu der ein sehr starkes Abhängigkeitsverhältnis besteht. Dem Vater dagegen begegnet J. S. mit ausgeprägten Angstgefühlen. Das Verhältnis zum Elternhaus insgesamt ist ambivalent.

In der Klinik ist J. S. eine ausgesprochen schwierige Patientin. Die häufigen Untersuchungen haben in ihr eine starke Abwehrhaltung aufkommen lassen, jedoch mit deutlich positiver Fixierung auf einzelne Ärzte, denen sie z. T. schwärmerische, ihren Krankheitsprozeß projektiv verarbeitende Briefe schreibt.

Die Patientin hielt sich weder zu Hause, noch in der Klinik an die Diätvorschriften. Mehrfach wurde der Verdacht auf künst-

lich ausgelöstes Erbrechen geäußert. Die erhobenen Stoffwechselbefunde sind deshalb mit Vorsicht zu beurteilen.

Endokrine Drüsen

Hypophyse: Als gemeinsamer nosogenetischer Faktor für die bis 1964 bekannten Störungen (Zuckerstoffwechsel, Fettstoffwechsel, evtl. Schilddrüse) wurde von Bandmann et al. (1965) eine primäre oder sekundäre Störung der Hypophyse diskutiert. Einziger pathologischer Befund war 1962 das negative Ergebnis des Thron-Test (kein Ansprechen auf ACTH). Die Röntgenaufnahmen der sella turcica (26. 10. 1972) waren unauffällig (S. 147).

Schilddrüse: Seit 1962 werden deutlich ansteigende Grundumsatzwerte gemessen (siehe Tabelle S. 155). T 3-Test und PBJ-Werte waren 1971 (S. 200) im Normbereich. Eine Schilddrüsenvergrößerung wurde nie festgestellt.

Nebenniere: Die Ausscheidung von 17-Hydroxycorticosteroide im 24-Stunden Urin war am 3. 11. 1972 (S. 200) normal. Die 17-Ketosteroide waren bis 1970 im Normbereich, 1971 über der Norm und 1972 im oberen Normbereich (S. 200). Die Ausscheidung der Vanilinmandelsäure war ebenfalls normal (S. 200) Das Ergebnis des 1959 und 1969 gemachten Kepler-Power-Robinson Tests war unauffällig.

Epiphyse: Epiphysenverkalkung (1972)

Ovarien: Zwar konnten bei der gynäkologischen Untersuchung 1972 (S. 138 f) die Ovarien nicht sicher getastet werden, doch spricht außer primärer Amenorrhoe bis zum Alter von 19 Jahren nichts für eine A- oder Hypoplasie der Ovarien.

3. Beurteilung der Befunde des Routinelabors (Tabellen siehe
(S. 161 ff)

Nach anfänglich hohen Transaminasen-Werten 1969 und in der ersten Hälfte 1970, kam es zu einer weitgehenden Normalisierung (mit einer Ausnahme 4. 1. 1972). Gleichzeitig mit den Transaminasen waren die Werte der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins erhöht. Auch sie haben sich wieder normalisiert.

1971 und Anfang 1972 kam es in Folge häufiger Durchfälle zu einer Hyponatriämie, Hyperchloridämie und Hypokaliämie. Die Bicarbonatwerte lagen in den Jahren 1969 - 1972 fast ständig etwas unter dem Normbereich. Die Harnsäurebefunde waren bis auf eine Spitze von 11,0 mg% am 19. 4. 1971 normal.

Fortlaufend normale Werte fanden sich bei Kreatinin, Amylase, Harnstoff-N, Calcium, Phosphat, Kreatininphosphokinase, Lactatdehydrogenase.

Die Laboruntersuchungen zur Blutgerinnung zeigten bei sonst unauffälligen Verhältnissen 1972 eine einmal erniedrigte Thrombocytenzahl von 111 000 und eine Thromboplastinzeit von 53 %. Während die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte weitgehend normal waren, zeigten die Eisenwerte 1969 eine deutliche Abnahme. Die Leucozytenzahl lag seit 1971 oft unter der Norm (tiefster Wert 2 600), während einer Sepsis im April 1971 jedoch deutlich darüber (11 400, 15 300). Das Differentialblutbild war bis auf eine relative Lymphozytose unauffällig.

Das Gesamteiweiß war nur bei den Messungen in den Jahren 1962, 1970, 1972 erhöht, sonst normal, die Relativwerte für Albumin waren jedoch immer vermindert, die für β - und μ -Globulin konstant erhöht. α_1 - und α_2 -Globulinrelativwerte waren immer im Normbereich.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit zeigt seit 1969 einen deutlichen Anstieg.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die pathologischen Laborbefunde:

Pathologische Laborbefunde (außer Blutfett und - Glucose):

Werte von	Art der Störung	Zeitpunkt der Störung
Tranaminasen	erhöht	1969 u. erste Hälfte 1970
alkalische Phosphatase	erhöht	1969 - 1970
Bilirubin	erhöht	1969 u. erste Hälfte 1970
Natrium	erniedrigt	1971 u. Anfang 1972
Kalium	erniedrigt	Nov. 1971 - März 1972
Chlorid	erniedrigt	1971
Bicarbonat	erniedrigt	1969 - 1972
Harnsäure	erhöht	19. 4. 1971; 4. 12. 1972
Eisen	erniedrigt	seit 1969 konstante Abnahme
Thrombocyten	erniedrigt	1972
Thrombo- plastinzeit	erniedrigt	1972
Leucocyten	erniedrigt	bei mehreren Messungen seit 1970
Gesamt Eiweiß	erhöht	1962, 1970, 24. 3. 1972
Albumin	erniedrigt	konstant seit 1959
-Globulin	erhöht	seit 1969
-Globulin	erhöht	seit 1959 konstant
BKS	erhöht	seit 1969 konstant zunehmend

4. Verhalten des Stoffwechsels in der Beobachtungszeit 1969 - 73

a) Kohlenhydratstoffwechsel (Tabellen S. 178 - 199)

Vorbemerkung:

Im Alter von 5 Jahren (1959) wurden erste Hinweise auf einen latenten Diabetes gefunden, die in folgender Tabelle aus der Arbeit von Bandmann et al. (1965) zusammengefaßt sind.

Hinweise für einen latenten Diabetes (1959):

Insulinbelastung: Zuckerabfall ungenügend. Gegenregulation verzögert.

Straub-Traugott- Gegenregulation ungenügend.
Test:

Lipidwerte: leicht erhöht

Leberpunktion: Fettleber

Im Alter von 14 Jahren (1969) wurde erstmals ein manifester Diabetes festgestellt und mit Insulin eingestellt.

Verlaufsbeobachtungen:

Die Patientin J. S. bekam bei der Erstaufnahme im August 1969 in der Medizinischen Poliklinik Komb. Insulin Hoechst morgens 36 E und abends 24 E. Der Blutglucose-Wert war bei 260 mg%, die Zuckerausscheidung im 24-Stunden-Urin 70,0 Gramm. Es bestand keine Acetonurie.

Bis August 1970 wurde versucht mit wechselnd hohen Insulindosen, verschiedenen Präparaten mit und ohne orale Antidiabetika und entsprechender Diät die Blutzuckerwerte zu senken. Seit August 1970 wurde in der Annahme der Wirkungslosigkeit einer Insulintherapie (von einigen Ausnahmen abgesehen) kein Hormon mehr gegeben. Gelegentlich wurde eine Monotherapie mit oralen Antidiabetika versucht.

Die Blut- und Urinzuckerwerte sind während der stationären Aufenthalte und der ambulanten Betreuung in den Jahren 1969 bis 1970 fortlaufend ermittelt worden. Dabei wurden die Blutzuckerwerte jeweils um 9.00 Uhr, 11.00 Uhr, 14.00 Uhr und 17.00 Uhr, die Zuckerausscheidung im 24-Stunden-Urin, teilweise in den drei Portionen von 7.00 - 12.00 Uhr, 12.00 - 19.00 Uhr und 19.00 - 7.00 Uhr gemessen.

Das Verhalten der Werte der Blutglucose und der Ausscheidung im Urin soll im Folgenden innerhalb bestimmter Zeitabschnitte untersucht werden, deren Begrenzung durch den Wechsel der Therapieformen gerechtfertigt sein mag.

Wie aus den Tabellen über die Blut- und Urinzuckerwerte ersichtlich ist, schwankten entsprechend der unsteten Essenaufnahme in der folgenden Zeit die Blutglucose-Tagesprofile stark. Die 9.00 Uhr-Werte lagen zwischen 212 und 315 mg%, die Zuckerausscheidung im 24-Stunden-Urin war zwischen 18,4 und 70,0 Gramm. Auch mit einer Erhöhung der Abenddosis von Komb. Insulin auf 30 E (7. 9. 1969) und der Morgendosis auf 40 E (11. 9. 1969) brachte keine besseren Ergebnisse. Die niedrigsten Blutglucosewerte im Tagesprofil waren stets über 266 mg%, die Zuckerausscheidung im 24-Stunden-Urin über 30,0 Gramm (mit einer Ausnahme: 17,5 Gramm am 12. 9.). Eine Erhöhung der Insulindosis am 19. 9. morgens auf 44 E und abends auf 34 E führte sogar zum Anstieg der Blut- und Harnzuckerwerte, sodaß die Insulin Morgen-Dosis am 29. 9. nochmals auf 50 E erhöht wurde. Aceton fand sich mit zwei Ausnahmen (nach Genuß mehrerer Flaschen Bier) nicht im Urin.

Die Insulinmenge wurde bis zur Wiederaufnahme am 13. 4. 1970 beibehalten. Jetzt lagen die 9.00 Uhr Blutglucose-Werte zwischen 203 und 350 mg%, die Urinzucker Ausscheidung zwischen 28,0 und 45,9 Gramm. Am 19. 4. wurde deshalb die Insulindosis morgens auf 70 E und abends auf 50 E erhöht, ohne daß eine günstigere Stoffwechselsituation eintrat. Am 24. 4. wurde von Komb. auf Depot-Insulin umgesetzt mit folgender Dosierung: morgens 50 E Depot-Insulin, 17.00 Uhr 20 E Alt-Insulin, abends 20 E Komb Insulin. Hierauf stiegen die Blutzuckerwerte deutlich an. Der 14.00 Uhr Wert im Tagesporfil zeigte eine

Spitze bei 444 mg% (bei allerdings relativ geringer Zuckerausscheidung im 24-Stunden-Urin). Mit Wiederaufnahme der bisherigen Therapie mit Komb Insulin sanken die Blutglucose-Werte im Tagesprofil auf das alte Niveau zurück. Vom 28. 4. wurden bei konstanter Insulindosis steigende Mengen eines Biguanidpräparates gegeben (28. 4. 100 mg, 29. 4. 200 mg, 5. 5. 400 mg Buformin). Dabei konnte bei nahezu konstanter Zuckerausscheidung im 24-Stunden-Urin (zwischen 50,0 und 73,3 g mit einem relativen Gehalt zwischen 5,9 und 6,1 %) eine minimale Senkung der Blutzuckerwerte im Tagesprofil festgestellt werden. (9.00 Uhr Werte zwischen 190 und 380 mg%; höchster Wert 400 mg%, tiefster 140 mg%). Eine Insulin-Erhöhung auf 70 E abends (8. 5. 1970) und 100 E morgens (9. 5.) verbesserte das Ergebnis noch.

Während des stationären Aufenthaltes vom 25. 5. - 11. 6. 1970 wurden fortlaufend die täglichen Insulindosen bis auf 250 E morgens und 200 E abends erhöht. Dazu nahm die Patientin bis zu 400 mg Buformin täglich. Es konnte dadurch kein im wesentlichen besseres Ergebnis erzielt werden; nach Reduzierung der zusätzlichen Biguanid-Therapie bei steigenden Insulindosen, kam es zu einer Verschlechterung. Die Blutzuckerwerte im Tagesprofil lagen anfangs (bei einer Dosierung von 100 E Komb Insulin morgens und 100 E abends mit gleichzeitiger Gabe von 400 mg Buformin am 26. 5.) nicht über 250 mg% bei außerordentlich niedriger 24-Stunden Urinzucker Ausscheidung (8,0 Gramm).

Im weiteren Verlauf fanden sich dann auffallend viele Blutglucosewerte im Tagesprofil über 300 mg% und eine Steigerung der Urinzuckerausscheidung bis zu 106,8 Gramm täglich; vereinzelt Acetonurie. Abgesicherte Schlußfolgerungen dürften sich daraus wegen der Kürze der Beobachtungszeit nicht ziehen lassen..

Die Befunde während des stationären Aufenthaltes vom 24. 7. bis 9. 9. 1970 sollen gesondert aufgeführt und interpretiert werden, da sie unter ganz bestimmten experimentellen Bedingungen erhoben worden sind (Versuch 1, S.101). Selther bekam die Patientin, von einer kurzen Zeitspanne abgesehen (1. 8. - 30. 11. 1970), kein Insulin mehr. Sie wurde nur noch diätetisch behandelt.

Bei den während der ambulanten Behandlung vom 18. 9. 1970 bis 22. 3. 1971 meist in wöchentlichen Abständen gemachten Kontrollen fanden sich erstmals Blutzuckerwerte über 500 mg% bei einer : Zuckerausscheidung im 24-Stunden-Urin von durchschnittlich 50 Gramm (höchster Wert 212,0 Gramm am 17. 11. 1970). Häufig konnte Aceton im Urin festgestellt werden (am 30. 11. dreifach positiv). Im Durchschnitt lagen die Blutglucosewerte über den bisher ermittelten .

Auffallend sind die bei einer Sepsis (3. 4. - 20. 4. 1971) während des Klinikaufenthaltes vom 3. 4. - 13. 5. 1971 gemessenen Werte. Obwohl auch hierbei der Diabetes nur diätetisch behandelt wurde (sonstige Medikamente: Tetracyclin , Ampicillin, Vitamine), war der Blutglucose-Spiegel im Tagesprofil wesentlich niedriger als bisher. An manchen Tagen überschritt er kaum 200 mg% (4. 4., 7. 4., 10. 4. 1970). Der niedrigste gemessene Wert war 81 mg% (13. 4. 1971). Im 24-Stunden-Urin fand sich allerdings anfangs Aceton bei relativ geringer Zuckerausscheidung.

Erwähnenswert ist, daß die Patientin während der Sepsis vom 3. 4. - 16. 4. 1971 parenteral mit täglichen Infusionen von 500 ml 20 % Intralipidlösung, 1 000 ml Aminofusin und 500 ml Tutofusin ernährt wurde. Wegen einer Thrombophlebitis mußte der Katheder bald gezogen werden. In der folgenden Woche ab die Patientin außerordentlich wenig, so daß die in diese Zeit fallenden außerordentlich niedrigen Blutzuckerwerte zumindest teilweise dadurch erklärt werden könnten (siehe Tabelle S. 183 ff). Andererseits waren die in der Zeit der parenteralen Ernährung gemessenen Blutzuckerwerte trotz fehlender Zuckerzufuhr noch auffallend hoch.

Seit dem 20. 4. 1971, dem Abklingen der Sepsis, ist wieder ein leichter Anstieg der Blutzuckerwerte zu bemerken, die jetzt immer häufiger über 300 mg% lagen. Die Urinzuckerausscheidung war deutlich erhöht, jedoch bestand keine Acetonurie. Die Patientin bekam neben der Standard-Diabetesdiät seit dem 20. 4. tägliche Dosen von bis zu 500 mg Buformin. Nach Absetzen dieses Medikamentes am 5. 5. folgte ein weiterer Blutzuckeranstieg auf Werte über 400 mg% (497 mg% am

10. 5.). Die tiefsten Werte lagen alle über 250 mg%. Ebenso war mit meist über 100 Gramm die 24-Stunden-Urinzucker Ausscheidung deutlich angestiegen. Es bestand keine Acetonurie.

Während dieses Klinikaufenthaltes wurde erstmals der Urin in 3 Portionen gesammelt und gemessen, wobei in der 19.00 - 7.00 Uhr-Portion die Glucose-Ausscheidung am höchsten war.

Ähnliche Verhältnisse im Kohlenhydratstoffwechsel konnten während der ambulanten Behandlung vom 24. 5. bis 30. 7. 1971 festgestellt werden. Im Urin wurde jedoch sehr häufig Aceton nachgewiesen (was auf mangelhafte Einhaltung der Diät hinweisen dürfte). Betrachtet man zusammenhängend die Blutzuckerwerte seit etwa Mai 1971 (seit Abklingen der Sepsis mit extrem tiefen Blutglucosespiegel), so ist ein langsamer Anstieg festzustellen. Besonders deutlich wird dies durch die kontinuierlichen Messungen während eines stationären Aufenthaltes im Aug. 1971, bei denen im Tagesprofil Blutzuckerwerte unter 300 mg% festgestellt werden konnten (23. 8., 25. 8. 1971). Bei einem Durchschnitt von über 400 mg% fanden sich Spitzen bis zu 600 mg% ohne Andeutung eines präcomatösen Zustandes. Ebenso deutlich ist eine Erhöhung der Ausscheidungsmenge von Urinzucker (tiefster Wert 52,2 Gramm, höchster Wert 193,0 Gramm im 24-Stunden-Urin). Mit 5 % war auch die relative Ausscheidung im Vergleich zu Messungen in der ersten Hälfte des Jahres erhöht. Auch hierbei fanden sich die höchsten Werte in der Nachtportion des Urins. Ähnliche Befunde konnten während eines stationären Aufenthaltes im Oktober 1971 erhoben werden.

Die 1972 und 1973 bei ambulanten wie stationären Kontrollen gemessenen Blutzuckerwerte lagen meist zwischen 300 und 400 mg%. Ab Ende 1972 werden Glucosespiegel unter 300 mg% immer seltener; häufiger lagen sie über 400 mg%. Bei meist acetonfreiem Urin ist die Zuckerausscheidung stark schwankend, an Tagen mit hohen Blutzuckerwerten oft auffallend gering. Im allgemeinen ist aber auch hier ein Anstieg auf häufig über 100 Gramm Tagesausscheidung festzustellen.

Bei starken Schwankungen im Blutzucker-Tagesprofil waren während des gesamten Beobachtungszeitraums die Werte der 11.00 Uhr-Messung meist am höchsten, die um 9.00 Uhr am niedrigsten.

Die folgende graphische Darstellung beinhaltet sämtliche von 1969 - 1973 gemessenen Blut- und Urinzuckerwerte. Der Zeitraum der Insulinbehandlung und der Sepsis ist vermerkt. Auf der Abszisse ist die Zeit im Maßstab von 1 mm gleich 1 Tag aufgetragen. Längere Zeiträume sind nicht maßstabgerecht durch eine gezackte Linie charakterisiert und sind gleichzeitig die Abschnitte der ambulanten Behandlung. Blutzuckerwerte sind durch Punkte, die Zuckerausscheidung im 24-Stunden-Urin durch die Länge der Striche markiert. Die Werte vom 24. 7. - 9. 9. 1970 sind unter Berücksichtigung der besonderen Versuchsbedingungen (Versuch 1, S. 98 ff) zu interpretieren. Sonst sind die einzelnen Werte in den Tabellen von S. 178 - 199 aufgeführt. Die unterschiedliche Höhe der Insulindosen ist durch die verschiedene Dicke des den Zeitraum der Insulinbehandlung kennzeichnenden Strich unter der Abszisse angegeben.

Aus der Zeichnung ist ein deutlicher Abfall der Blutzuckerwerte während der Zeit der Sepsiserkrankung sowie ein kontinuierlicher Anstieg danach bis 1973 zu ersehen. Durchschnittliche Blutzuckererhöhungen nach Absetzen der Insulintherapie (31. 7. 1970 und 22. 3. 1971) waren nicht signifikant.

b) Fettstoffwechsel

Seit dem 8. Lebensjahr der Patientin sind pathologische Blutfettwerte bekannt. 1962 betrug der Cholesteringehalt des Blutes 298 mg%, der Triglyceridspiegel 717 mg%. Die Freien Fettsäuren waren hochgradig erniedrigt.

Fortlaufende Messungen vom Fettstoffwechsel wurden erst seit 1969 gemacht (siehe Tabellen S. 175 f).

Cholesterin:

Bis zu den Messungen am 24. 7. 1970 lagen die Serum werte für Cholesterin (mit Ausnahme vom 15. 9. 1969) nie über 200 mg% (Normbereich bis 230 mg%). Alle Bestimmungen danach lieferten pathologische Werte. Die vom 18. 8. bis 9. 9. 1970 ermittelten Cholesterinspiegel sind durch bestimmte experimentelle Stoffwechselbelastungen verursacht, und bedürfen einer gesonderten Erwähnung (vgl. Versuch 1, S. 101). Seit Mitte September 1970 werden der Tendenz nach steigende Cholesterinwerte festgestellt, so daß eine Beziehung zu der am 1. 8. 1970 beendeten Insulintherapie angenommen werden kann. Auffallend niedrige Werte wurden während einer Sepsis gemessen (19. 4. 1970; 29. 4. 1970).

Triglyceride:

Während der Cholesterinspiegel erst nach Absetzen der Insulintherapie auf pathologische Werte angestiegen war, lagen die für Triglyceride schon sehr früh über dem Normbereich. Eine Steigerung konnte auch bei ihnen nach Beendigung der Hormontherapie festgestellt werden (Werte fast immer über 1 000 mg%). Die tiefsten Werte finden sich zum Zeitpunkt der Sepsis (19. 4. 1970; 29. 4. 1970). Für die Zeit vom 18. 8. - 4. 9. 70 gilt das oben gesagte.

Zusammenfassung:

Es läßt sich ein deutlicher Anstieg der Blutfette seit Absetzen des Insulins feststellen. Während die Werte für Cholesterin erst danach pathologisch wurden, lagen die für die

Triglyceride ermittelten schon vorher über der Norm. Die tiefsten Blutfettspiegel wurden während einer Sepsis gemessen, (die höchsten bei Einnahme einer hochkalorischen fettreichen Nahrung). Seit 1970 ist eine Tendenz zur Erhöhung der Lipämie festzustellen.

Lipoproteinelektrophorese:

Bei allen Untersuchungen seit 1969 findet sich eine verstärkte prä- β -Bande. Bei hohem Blutfettgehalt konnte auch eine Chylomikronenfraktion festgestellt werden (S. 177).

c) Insulinbestimmungen

Seit August 1970 werden Bestimmungen der Insulinwerte (IRI) im Serum durchgeführt (S. 202). Nach anfänglich hohen Spiegeln bis zu 1275 $\mu\text{E}/\text{ml}$ ist seit Beendigung der Insulintherapie (1. 8. 1970) ein deutliches Absinken festzustellen. Der vorübergehende Anstieg zwischen dem 5. 2. 1971 und 2. 4. 1971 ist durch die kurzfristige Wiederaufnahme der Hormonbehandlung (30. 11. - 22. 3. 1971) zu erklären. Bei der letzten Insulinbestimmung am 30. 11. 1972 betrug der Insulingehalt des Nüchternserums 56 $\mu\text{E}/\text{ml}$ und lag damit noch etwas über dem Normalwert (20 $\mu\text{E}/\text{ml}$).

Die bei der Patientin gemessenen Insulinantikörper entsprachen den Durchschnittswerten, die bei insulinbehandelten Diabetikern gefunden werden (S. 202).

Zur Insulinfreisetzung nach Glibornurid siehe Versuch 5, S. 117.

5. Zusammenfassung der Verlaufsbeobachtung vom Stoffwechselgeschehen

1. Seit 1969 besteht bei unserer Patientin ein insulin-resistenter Diabetes bei normalem Insulinantikörper-Titer (S. 102) und eine Hypertriglycerid-, seit 1970 auch Hypercholesterinämie.
2. Nur relativ selten, oft im Anschluß an Diätfehler, kam es zu einer Acetonurie unterschiedlichen Grades. Die Ketonkörperbildung war unabhängig von einer Insulin - Behandlung und von der Höhe des Blutzuckerspiegels.
3. Trotz Blutzuckerwerten von über 600 mg% konnte nie eine Stoffwechselentgleisung mit prä- oder comatösen Zuständen festgestellt werden.
4. Ein signifikanter Blutzuckeranstieg nach Absetzen der Insulintherapie konnte nicht festgestellt werden.
5. Seit Mai 1971 ist eine ansteigende Tendenz der Werte für Blutzucker, Urinzucker und Blutfett festzustellen. Wir können diesen Befund nur im Sinne einer allgemeinen Verschlechterung der Stoffwechsellage interpretieren. Eine allmähliche Erschöpfung der Inselzellen scheidet nach dem Ergeniss des Insulin-Provokationsversuches mit Glibornurid vom 30. 11. 1972 (Versuch 5, S. 117) aus.
6. Außerordentlich niedrige Blut- und Urinzuckerwerte wurden während einer Sepsis (3. 4. - 20. 4. 1971) gemessen (Werte siehe Tabelle S. 183 - 185), einer Zeit, in der die Patientin außerordentlich wenig aß. Anfänglich (3. 4. - 6. 4. 1970) war die Patientin zuckerfrei parenteral ernährt worden, wofür andererseits die Blutzucker-Durchschnittswerte von 200 mg% auffallend hoch waren.
7. Nach Absetzen der Insulintherapie kam es zu einem deutlichen Abfall des Insulinspiegels (Tabelle S. 202) auf ein Niveau, das etwas über dem Normalnüchternwert liegt.

D) Experimenteller Teil

1. Versuche:

1. 24. 7. 1970 - Blutglucose, Urinzuckerausscheidung,
9. 9. 1970 : Cholesterin, Triglyceride, Insulin und
Körpergewicht bei Behandlung mit:
a) Insulin und Diabetesdiät (1 Woche)
b) Diabetesdiät (2 1/2 Wochen)
c) Kalorienreiche Kost mit hohem Fett-
anteil (3 Wochen)
2. 26. 8. 1971 : Blutglucose und Freien Fettsäuren wäh-
rend einer Glucose- und später beginnen-
der Insulininfusion.
3. 7. 9. 1971 : Blutglucose, Freien Fettsäuren, Puls-
frequenz, Blutdruck und EEG während In-
sulininfusion.
4. 7.11. 1971 : Blutglucose und Freie Fettsäuren nach
Infusion von physiologischer Kochsalz-
lösung
5. 30.11. 1971 : Blutglucose, Freien Fettsäuren und In-
sulin nach i. v. Gabe von Glibornurid
und anschließender Insulininfusion.

1. Blutglucose, Urinzucker- und Acetonausscheidung, Cholesterin, Triglyceride, Insulin und Körpergewicht bei Behandlung mit:

- a) Insulin und Diabetesdiät (1 Woche)
- b) Diabetesdiät (2 1/2 Wochen)
- c) Kalorienreiche Diät mit hohem Fettanteil (3 Wochen)

a) Insulin und Diabetesdiät

Während des Klinikaufenthaltes vom 24. 7. - 9. 9. 1970 wurde eine Woche lang Komb. Insulin S in folgender Dosierung gegeben: morgens 150 IE, mittags 100 IE, abends 100 IE (350 IE täglich). Dazu bekam die Patientin die Standarddiabetesdiät des Hauses: 180 g Kohlenhydrate, 80 g Eiweiß, 60 g Fett (1 580 Kal). Es wurden dabei folgende Werte gemessen:

Datum (1970) 24.7. 25.7. 26.7. 27.7. 28.7. 29.7. 30.7. 31.7.

Blutglucose (mg %)

9.00 h	282	269	-	245	278	170	170	211
11.00 h	290	323	311	-	370	290	230	310
14.00 h	291	257	230	303	377	267	227	260
17.00 h	383	262	289	289	297	383	213	272

Urinzucker

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	16,9	54,6	24,9	62,4	41,4	51,3	92,5	28,56
%-Glucose	5,6	4,2	5,2	5,2	4,6	5,7	5,0	4,2
Aceton	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø

Blutfette (mg %)

Cholesterin 150

Triglyceride 475

Körperge-

wicht (kg)	36,3			37,6		37,7		37,2
------------	------	--	--	------	--	------	--	------

Datum (1970) 9.8. 10.8. 11.8. 12.8. 13.8. 14.8. 15.8. 16.8. 17.8.

Blutglucose (mg %)

9.00 h	347	320	315	315	315	380	454	234	330
11.00 h	-	280	290	260	280	370	364	383	340
14.00 h	366	248	375	372	338	317	455	419	364
17.00 h	330	308	290	371	350	394	429	333	333

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	13,8	24,5	22,0	25,3	26,5	16,5	29,7	19,8	20,7
%-Glucose		4,8	4,2	4,6	5,3	5,5	5,2	5,5	4,6
Aceton	ø	ø	+	+	(+)	ø	ø	ø	ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	40,3	15,5	28,7	45,0	25,6	11,9	40,5	39,7	20,0
%-Glucose			4,1	5,0	5,3	5,4	7,5	6,3	5,0
Aceton	ø	ø	+	(+)	(+)	+	ø	ø	ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	34,8	34,3	27,6	70,2	36,0	37,0	28,6	37,8	11,0
%-Glucose			4,6	3,7	6,0	4,3	5,2	6,3	5,5
Aceton	ø	ø	+	ø	ø	ø	ø	ø	ø

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	88,9	74,3	78,3	140,5	88,5	64,4	98,74	97,3	51,7
%-Glucose	5,7	4,3	4,2	4,3	5,5	4,2	5,6	6,1	4,9
Aceton	ø	ø	+	(+)	(+)	(+)	ø	ø	ø

Blutfette (mg %)

Cholesterin	328	351		304	275				237
Triglyceride	1920	2720		2650	2020				2100

Insulin (μ E/ml)	900			1100	1275				650
-----------------------	-----	--	--	------	------	--	--	--	-----

Körperge-

wicht (kg)	36,5	37,3	36,8	36,5	35,8		35,8	36,3	36,9
------------	------	------	------	------	------	--	------	------	------

c) Kalorienreiche Kost mit hohem Fettanteil, relativ kohlenhydratarm

Vom 18. 8. - 9.9. 1970 wurde eine Diät mit 140 g Kohlenhydraten 90 g Eiweiß und 190 g Fett (2 630 Kal) gegeben.

Dabei wurden folgende Werte gemessen:

Datum (1970) 18.8. 19.8. 20.8. 21.8. 22.8. 23.8. 24.8. 25.8.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	310	330	300	295	263	-	281	340
11.00 h	330	-	310	282	328	322	287	370
14.00 h	388	271	561	450	314	305	444	480
17.00 h	393	505	445	404	347	375	362	534

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	34,3	25,0	34,0	39,9	49,6	35,2	22,1	16,0
%-Glucose	4,9	5,0	5,5	5,2	5,4	4,4	5,4	
Aceton	Ø	(+)	Ø	Ø	(+)	+	++	Ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	17,9	24,3	34,6	40,0	49,6	19,2	35,4	26,0
%-Glucose	4,8	5,4	5,5	5,0	5,4	3,2	5,8	
Aceton	(+)	(+)	Ø	Ø	+	(+)	+	Ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	15,6	23,5	49,0	34,2	43,0	12,0	35,3	31,1
%-Glucose	5,2	5,2	5,7	5,7	5,0	3,0	6,3	
Aceton	Ø	Ø	+	Ø	+	(+)	++	Ø

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	67,8	72,8	117,6	114,1	142,2	66,4	91,1	73,1
%-Glucose	4,8	5,2	5,5	5,3	5,2	3,7	5,8	4,7
Aceton	(+)	(+)	+		+	+	++	Ø

Blutfette (mg %)

Cholesterin 327

Triglyceride 3500

Insulin (μ E/ml)	265	235	320	295
--------------------------	-----	-----	-----	-----

Datum (1970) 26.8. 27.8. 28.8. 29.8. 30.8. 31.8. 1.9. 2.9.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	285	310	315	311	-	265	300	270
11.00 h	300	302	300	329	435	237	354	325
14.00 h	415	504	350	300	424	415	510	368
17.00 h	472	508	410	359	439	513	481	364

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc	27,5	38,4	48,0	40,4	36,3	-	19,0	29,5
%-Glucose		4,8	6,9	7,3	4,6	-	4,8	5,4
Aceton	+	+	Ø	+	++	-	+	++

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	40,8	38,4	50,0	33,0	22,2	-	24,0	59,8
%-Glucose		4,6	5,5	5,5	3,6	-	4,8	6,3
Aceton	(+)	(+)	Ø	+	++	-	+	Sp.

19.00 - 7.00 h

Gramm Gluc.	28,5	34,5	38,0	35,7	32,3	-	43,2	30,5
%-Glucose		5,3	5,2	5,1	5,3	-	5,4	6,1
Aceton	Ø	(+)	Ø	+	++	-	Ø	(+)

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	96,8	104,7	136,0	110,1	90,9	120,0	86,2	119,5
%-Glucose	4,2	4,8	5,8	6,2	4,5	5,3	5,0	5,9
Aceton	(+)	(+)	Ø	+	++	+	+	+

Blutfette (mg %)

Cholesterin	548							697
Triglyceride	9500		9500		10300			14000

Insulin
(μ E/ml)

Körperge- wicht (kg)	36,8	36,2	36,1	-	-	36,8	36,8	37,0
-------------------------	------	------	------	---	---	------	------	------

Datum (1970) 3.9. 4.9. 5.9. 6.9. 7.9. 8.9. 9.9.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	320	260	273	-	330	390	298
11.00 h	360	395	312	367	295	400	340
14.00 h	464	497	307	287	409	399	-
17.00 h	425	495	-	321	449	280	-

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	39,8	37,5	15,0	46,8	49,5	36,4	-
%-Glucose	5,1	5,0	2,5	5,2	5,5	5,2	-
Aceton	+	+	+	+	+++	+++	-

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	34,0	36,3	25,6	93,2	45,6	30,0	-
%-Glucose	5,2	6,6	6,4	5,8	5,7	5,0	-
Aceton	(+)	Ø	Ø	+	+++	+++	-

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	49,0	40,1	19,8	29,6	38,5	21,6	-
%-Glucose	7,0	6,2	5,5	5,8	5,5	5,3	-
Aceton	(+)	Ø	Ø	+	+++	+++	-

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	122,8	113,9	60,4	169,6	133,6	98,0	-
%-Glucose	5,7	5,8	4,4	5,4	5,5	5,1	-
Aceton	+	(+)	(+)	+	+++	+++	-

Blutfette (mg %)

Cholesterin 734

Triglyceride

Insulin
(μ E/ml)

Körperge- wicht (kg)	36,4	36,4	36,6		36,3	36,3	36,3
-------------------------	------	------	------	--	------	------	------

Beurteilung der Befunde (s. Graphik S. 95 a)

In der Woche vom 24. 7. - 31. 7. 1970 bekam die Patientin täglich 350 IE Komb. Insulin (früh 150 IE, mittags 100 IE, abends 100 IE) und eine Diabetesdiät (180 g Kohlenhydrate, 80 g Eiweiß, 60 g Fett). Dabei bewegten sich die Blutglucosewerte meist zwischen 230 und 300 mg %. Die Zuckerausscheidung im 24 h-Urin lag im Schnitt bei 50 Gramm. Es bestand keine Acetonurie. Der Cholesterinwert war mit 150 mg % im Normbereich, die Triglyceride mit 475 mg % mäßig erhöht. Körpergewichtszunahme von etwa 1 kg (von 36,3 auf 37,2).

Nach Absetzen der Insulinbehandlung am 1. 8. 1970 kam es unter Beibehaltung der Diabetesdiät zu einem leichten, jedoch nicht signifikanten Anstieg der Blutglucosespiegel. An manchen Tagen konnte Aceton im Urin nachgewiesen werden. Die Cholesterin- und besonders die Triglyceridwerte stiegen an (Cholesterin um 300 mg %, Triglyceride um 2 500 mg % bis 3 000 mg %). Das Körpergewicht war schwankend und lag im allgemeinen unter dem während der Insulinbehandlung gemessenen.

Ab 18. 8. 1970 erhielt die Patientin eine 2 630 Kal-Diät, mit relativ hohem Fettanteil. Unter diesen Bedingungen wurden, bei einem durchschnittlichen Blutglucosespiegel von 350 mg % bis 400 mg %, erstmals Werte über 500 mg % gemessen (höchster Wert 561 mg %, tiefster Wert 237 mg %). Die Tagesausscheidung von Urinzucker war auf über 100 Gramm erhöht. Besonders auffällig ist eine nahezu konstante Acetonurie (von einer Spur bis zum dreifach positiven Gehalt). Nie fanden sich jedoch bei der Patientin Anzeichen für einen präcomatösen Zustand. Es konnte ein außerordentlich starker Anstieg der Werte für Blutfett festgestellt werden (Cholesterin bis zu 734 mg %, Triglyceride bis zu 14 000 mg %). Trotz kalorienreicher Kost nahm das Körpergewicht der Patientin nicht zu.

Seit 10. 8. 1970, nach Absetzen der Insulintherapie, wurden regelmäßig Bestimmungen des Seruminsulinspiegels (IRI) durch-

geführt. Der Anfangswert lag bei 900 μ E/ml. In den folgenden Wochen kam es zu einem deutlichen Abfall auf ein Niveau von 296 μ E/ml (Normal-Nüchterwert ca. 16 μ E/ml).

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das Verhalten der einzelnen Parameter während der Beobachtungszeit:

Parameter	Therapie		
	Komb. Insulin + Diabetes- Diät (1 Woche)	nur Diabetes- diät (2 1/2 Wochen)	2 630 Kal-Diät mit hohem Fett- anteil (3 Wochen)
Blutglucose	um 275 mg %	um 305 mg %	deutlicher Anstieg Werte teilweise über 500 mg %
Zucker im 24 h-Urin	um 50 g	um 60 g	deutlicher Anstieg
Acetonurie	keine	vereinzelt	fast konstant (Spur bis +++)
Cholesterin	im Normbereich	Anstieg auf ca. 300 mg %	starker Anstieg auf Werte bis 734 mg %
Triglyceride	475 mg %	starker Anstieg (2000 mg % - 3000 mg %)	extremer Anstieg bis zu 14 000 mg %
Insulin	nicht best.	nicht best.	deutliche Abnahme im Verlauf der 3 Wochen
Körpergewicht	Zunahme etwa 1 kg	leichte Abnahme	unverändertes Gewicht

Die Versuchsergebnisse können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Die Insulinbehandlung hatte einen günstigen Einfluß auf den Fettstoffwechsel. Zu äußerst ungünstigen Ergebnissen führte eine Ernährung mit hochkalorischer, fettreicher Kost. Eine Zunahme des Körpergewichtes konnte nur während der Insulinbehandlung festgestellt werden.
2. Das Absetzen der Insulintherapie führte nicht zu einer signifikanten Veränderung des Blutzuckerspiegels.
3. Eine hochkalorische, fettreiche, jedoch kohlenhydratarme Kost führte zu einem deutlichen Anstieg der Blutzuckerwerte und der Urinzuckerausscheidung.
4. Während der Insulinbehandlung kam es nie zu einer Acetonurie. Das plötzliche Absetzen der Hormontherapie führt nicht sofort zu einer verstärkten Ketonkörperbildung. In den folgenden 2 1/2 Wochen wurde jedoch vereinzelt Aceton im Urin gefunden. Zu einer nahezu konstanten und teilweise starken Acetonurie kam es bei Ernährung mit einer kalorienreichen Kost mit hohem Fettanteil.
5. Die Cholesterinwerte überschritten erst nach Absetzen der Insulintherapie den Normbereich, während die schon vorher pathologisch erhöhten Triglyceride noch stärker anstiegen. Bei kalorienreicher Kost mit großem Fettanteil konnte eine außerordentlich starke Hyperlipämie festgestellt werden (Cholesterin 734 mg %, Triglyceride 14 Q00 mg %).
6. Mit Absetzen der Hormontherapie fällt der Insulinspiegel stark ab, ohne jedoch nach 3 Wochen den Normwert zu erreichen.
7. Während der Ernährung mit kalorienreicher, fettreicher Kost wurden zwischen dem 24. 8. und 31. 8. 1970 mehrmals täglich wässrige Stühle beobachtet.

2. Blutglucose und Freie Fettsäuren während einer Glucose- und später beginnenden Insulininfusion.

Am 26. 8. 1970 wurde folgender Versuch durchgeführt:
 Infusion einer 5 % Glucoselösung mit einer Laufgeschwindigkeit von 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht/Stunde von 7.35 h bis 10.55 h (3 Stunden 20 Minuten). Von 10.00 h bis 10.50 h Infusion von Alt-Insulin mit einer Laufgeschwindigkeit von 2 IE/min (insgesamt 100 IE Alt-Insulin). Geplant war die Infusion von Altinsulin über eine Dauer von einer Stunde (120 IE Alt-Insulin). Um 10.50 h verlor die Patientin plötzlich das Bewußtsein. Danach Stop der Infusionen und schnelle i. V. Gabe einer 20 %-Glucoselösung (insgesamt 18 g Glucose). Einige Minuten danach erlangte die Patientin wieder das Bewußtsein.

Es wurden im venösen Bereich folgende Werte gemessen:

Zeit	Min.	Blutgluc.	FFS *)	Bemerkung
		(mg %)	(mval/L)	
7.35	- 10	431	1,11	
7.42	- 3	422		
7.45	0			Start der 5 % Glucoseinfusion
8.00	+ 15	454		
8.15	+ 30	448		
8.30	+ 45	460		
8.45	+ 60	460	0,870	
9.00	+ 75	480		
9.15	+ 90	476		
9.30	+ 105	464		
9.45	+ 120	436		
10.00	+ 135	456	0,862	Start der Alt- Insulin Infusion
10.15	+ 150	460	0,788	
10.30	+ 165	436		
10.45	+ 180	426		

*) Anm.: Normalbereich FFS: 0,3 - 0,7 m val/L

Zeit	Min.	Blutgluc. (mg %)	FFS (mval/L)	Bemerkung
10.50	+ 185	430		Bewußtlosigkeit. Infusionen ab
11.18	+ 213	610	0,561	18 g Glucose i.V.
11.26	+ 221	480		
11.45	+ 240	430	0,650	
11.55	+ 250	418		
12.05	+ 260	390		
12.15	+ 270	384		

Urinzucker: Von 7.00 h bis 12.15 h wurden 61 g Glucose in
1 000 ml Urin ausgeschieden.

Versuchsergebnis:

Während der Infusion einer 5 % Glucoselösung kommt es bis zur 75. Minute zu einem Blutzuckeranstieg von 60 mg %, danach wieder zu einer Abnahme um 45 mg % (120. Minute). Die anschließend parallel laufende Insulininfusion führt nach anfänglicher Blutzuckererhöhung zu keiner signifikanten Blutzuckersenkung. Die Werte für FFS liegen im Normbereich und zeigen sowohl während der Glucose- als auch während der Insulininfusion einen geringen, jedoch nicht aussagekräftigen Abfall.

185 Minuten nach Beginn der Glucose- und 50 Minuten nach Insulininfusion tritt ein plötzlicher Bewußtlosigkeitszustand auf, der zum Abbruch des Versuches zwingt. Innerhalb kurzer Zeit werden 18 g Glucose infundiert, die Insulininfusion abgesetzt. Die Blutzuckerwerte erreichen eine Spitze von 610 mg %, nach 27 Minuten ist jedoch schon wieder das Niveau vor dem Glucosestoß erreicht.

Insgesamt wurden 68 g Glucose und 100 IE Insulin zugeführt. Die Zuckerausscheidung von Beginn bis Ende des Versuchs betrug 61 g (Urinmenge 1 000 ml); keine Acetonurie.

Weder während der Glucose-, noch während der Insulininfusion kam es, nach unseren Werten, zu einer aussagekräftigen Veränderung der Blutzucker- und der FFS-Werte. Vor, während sowie nach der Bewußtlosigkeit können keine besonderen beobachtbaren und meßbaren Veränderungen angegeben werden. Bemerkenswert ist, daß die gesamte zugeführte Zuckermenge im Urin wieder ausgeschieden wurde.

3. Blutglucose, Freie Fettsäuren, Pulsfrequenz, Blutdruck und EEG während Insulininfusion.

Beim Versuch vom 7. 9. 1971 wurden in 1 Stunde 120 IE Alt-Insulin (2IE/min) infundiert. Fortlaufend wurden die Werte für Blutglucose, Freie Fettsäuren, Pulsfrequenz (durch EKG gemessen) und Blutdruck bestimmt. Parallel dazu lief eine EEG-Schreibung.

Zeitweilig vermehrt flache 4/sec bes. hinten, bis 30 uV, im Ekg relativ regelmäßige Pulsfrequenz 110 - 111 /min.

Zeit (min)	Gluc. (mg %)	FFS *) (mg %)	RR (mm Hg)	Puls (f/min)	Bemerkung
- 6	199	11,62			
- 3	197				
0			155/110		Start der Infusion
+ 12				117	
+ 15	197				
+ 22			155/115	120	
+ 35	180	41,42	145/110	126	
+ 46	171				
+ 47			130/ 90	110	
+ 57				110	
+ 60					Ende der Infusion
+ 62	290	61,42			
+ 70			130/ 90		
+ 75	171	71,34			

*) Anm.: Normbereich FFS: 8 - 20 mg %.

EEG vor Beginn der Infusion:

Bei offenen Augen spärliche, unregelmäßige 9 - 10/sec Grundaktivität, 10 - 20 uV. Diffuse, niedrige 5/sec, bis 39 uV.

Zeit (min)	EEG	Bemerkung
0	Nach Lidschluß gelegentlich 9 - 10/sec Serien, bis 60 uV.	Infusionsbeginn
+ 12	EEG unverändert	
+ 22	Etwas raschere Grundtätigkeit, 7 - 8/sec. Einzelne höhere, un- regelmäßige 4/sec occipital, 50 uV (nach Blutabnahme) bei wechselnder Aufmerksamkeit	
+ 35	Relativ rasche Grundtätigkeit 5 - 7/sec zeitweilig langsame- re 4/sec nach Lidschluß zeit- weilig unregelmäßige 9/sec Serien, 20 uV, unregelmäßig	
+ 60		Infusionsende
+ 70	Nach Lidschluß zeitweilig höhere kurze 5 - 6/sec Gruppen, bes. hinten, bis 50 uV.	

Versuchsergebnis:

Beurteilung von EEG, Blutdruck und Pulsfrequenz:

Abnormes EEG mit spärlicher, unregelmäßiger Alpha-Tätigkeit (bei offenen Augen) und diffuse, unregelmäßige Theta-Tätigkeit. Keine Seitendifferenzen oder Herdzeichen (Entwicklungshemmung; Möglichkeit von Begleitzeichen von Resten einer diffusen Schädigung).

Nach Beginn der Insulininfusion zunächst geringe Frequenzbeschleunigung, Puls- und Blutdruckanstieg. Im weiteren Verlauf Nachlassen der Aufmerksamkeitsspannung, Pulsverlangsamung und geringer Blutdruckabfall. Nach Infusionsende flüchtige Vigilanzänderungen mit besserer Entspannung. Die im EEG festgestellten Veränderungen während und nach der Infusion sind durch Wechsel der Vigilanz erklärbar. Eine besondere Aktivierung elektroenzephalographisch erkennbarer Funktionsstörungen sind derzeit nicht feststellbar.

Beurteilung des Verhaltens der Glucose- und FFS-Werte:

Während der Insulininfusion kommt es nur zu einer geringen, nicht aussagekräftigen Senkung der Blutzuckerwerte, während die FFS-Werte, die vor Versuchsbeginn im Normbereich lagen, überraschend stark anstiegen.

4. Glucose und Freie Fettsäuren nach Infusion von
0,9 % NaCl-Lösung.

Am 7. 11. 1972 wurde folgender Versuch unternommen:

Nach Bestimmung der Nüchternwerte von Blutzucker und Freien Fettsäuren wurden insgesamt 50 ml einer 0,9 %igen Kochsalzlösung infundiert; dabei Bestimmung der Blutzucker und FFS-Werte.

Zeit/min	Glucose (mg %)	FFS *) (mval/L)	Bemerkung
- 10	474	0,676	
- 5	464	0,656	
0	472	1,252	Beginn der NaCl-Infusion
12	474	1,190	
18	454	1,548	
26	456	2,240	
40	448	1,916	
60	426	3,280	Ende der NaCl-Infusion
62	406	3,940	

Versuchsergebnis:

Während der 1-stündigen Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung sanken die Nüchternwerte für Blutzucker um 46 mg%, dagegen stiegen die Werte der Freien Fettsäuren um 2,028 mval/L und damit weit über den Normbereich (0,3 - 0,7 mval/L) hinaus. Da eine Kochsalzlösung weitgehend stoffwechselneutral ist, kann die Veränderung der Werte im wesentlichen nur als Folge des fortlaufenden Nüchternzustandes interpretiert werden.

Versuch 4 sollte den Bewertungsspielraum der in anderen Versuchen gewonnen Werte für Glucose und FFS liefern.

*) Anm.: Normbereich FFS: 0,3 - 0,7 mval/L.

5. Blutglucose, Freie Fettsäuren und Insulin nach Injektion von Glibornurid und anschließender Insulininfusion.

Am 30. 11. 1972 wurde folgender Versuch unternommen:

Zunächst wurden 25 mg Glibornurid injiziert. Danach wurden im Abstand von etwa 8 Sekunden jeweils der Insulinspiegel bestimmt. Nach 31 Minuten beginnt eine Infusion mit 13 IE/min Alt-Insulin über 20 Minuten (260 IE).

Dabei wurden im venösen Bereich folgende Werte gemessen:

Minute	Glucose (mg %)	FFS *) (mval/L)	Insulin (IRI) (μ E/ml)	Bemerkung
- 7	432	0,489	56	
- 1	432	0,486	35	
0				25 mg Glibornurid Injektion
15	394	0,493		
26	392	0,505		
31	388	0,490	25	Insulininfusion (13 IE/min)
41	376	0,370	<6000	
51	354	0,550	<6000	Ende d. Insulin- infusion
53	334	0,463	<6000	
56	328	0,510	5500	
81	300	0,619	5700	
100	290	0,483	5800	

*) Anm.: Normbereich FFS: 0,3 - 0,7 mval/L.

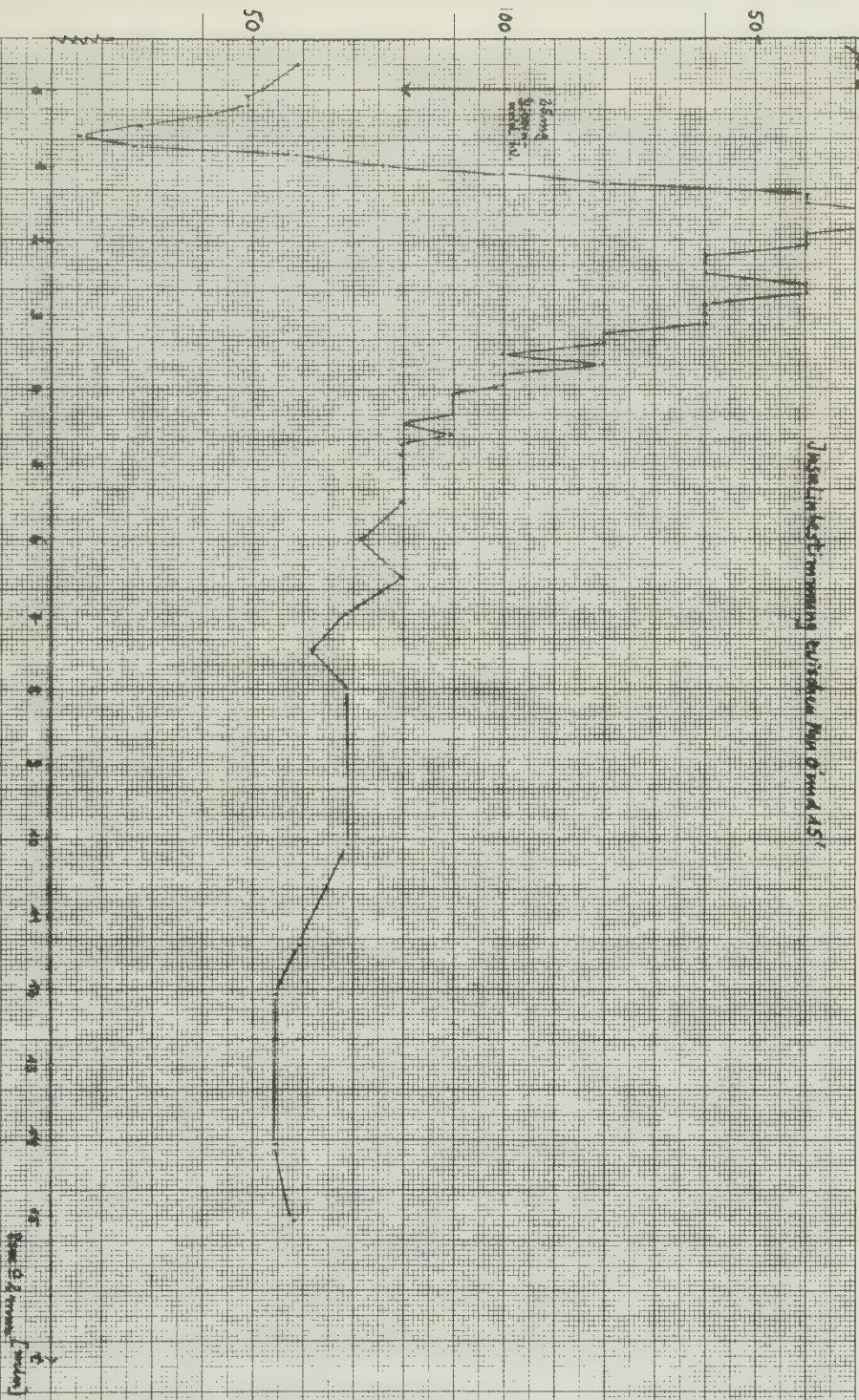
Laboruntersuchungen:

Insulinwerte zwischen Minute 0 und 15:

<u>Zeit</u> <u>(sec)</u>	<u>Insulin</u> <u>(μE/ml)</u>	<u>Zeit</u> <u>(sec)</u>	<u>Insulin</u> <u>(μE/ml)</u>
L 1	59	200	120
L 2	52	208	100
0	49	216	120
8	49	224	100
16	42	232	100
24	28	240	90
32	16	248	90
40	27	256	90
48	59	264	80
56	76	272	90
64	120	280	80
72	120	288	80
80	160		
88	160	330	80
96	180	360	72
104	180	390	80
112	160	420	69
120	160	450	62
128	140	480	69
136	140		
144	140	600	69
152	160		
160	160	720	55
168	140	840	55
176	140	900	59
186	140		
192	120		

1. Insulin

Just in the best manner possible. Ma O'Connell AS



Versuchsergebnis:

Nach Injektion von Glibornurid kommt es in kürzester Zeit zur deutlichen Freisetzung von Insulin, als Indikator dafür, daß die Patientin noch Ende des Jahres 1972 über funktionsfähige Inselzellen verfügt. Die wenigen, im Anschluß an die Injektion gemessenen Blutzuckerwerte sind nicht aussagekräftig. Die Veränderungen der während und nach der Insulininfusion gemessenen Werte von Glucose und FFS sind, bes. im Vergleich zum Ergebnis von Versuch 4, nicht relevant.

2. Zusammenfassende Beurteilung der experimentellen Ergebnisse

Wie aus Versuch 1 ersichtlich, kommt es nach Beendigung der Insulintherapie nur zu einem leichten, jedoch nicht signifikanten Anstieg der Blutzuckerwerte. Umgekehrt ist die, während Insulininfusion (Versuch 2, 3 und 5) zu beobachtende Senkung des Blutzuckers nicht stärker als nach einer Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung (Versuch 4). Die Gegenregulation auf i. v. Glucosegabe ist schwach und verzögert. In Versuch 2 konnte gezeigt werden, daß die gesamte zugeführte Zuckermenge noch während des Versuchs ausgeschieden wurde. Die höchsten Glucosewerte wurden bei einer kalorienreichen, kohlenhydratarmen und stark fetthaltigen Ernährung gemessen (Versuch 1 c). Alle diese Befunde weisen auf einen gestörten Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und eine relative Insulinresistenz hin.

Das Ansteigen der Blutfette nach Beendigung der Insulintherapie (Versuch 1) zeigt, daß ein Teil der Hyperlipämie diabetischen Ursprungs ist. Extrem stark reagierten die Cholesterin- und Triglyceridwerte auf exogene Fettzufuhr (Versuch 1 c). Trotz kalorienreicher Diät kam es nicht zu einer Erhöhung des Körpergewichts. Dies kann als Hinweis dafür gelten, daß bei unserer Patientin eine Speicherung überschüssiger Kalorienmengen nicht möglich ist.

Das B-Zellsystem reagiert und sezerniert ausreichende Mengen von Insulin bei Provokation mit Sulfonylharnstoff (Versuch 5).

Plötzliches Absetzen der Insulinbehandlung führt nicht zu einer Acetonausscheidung im Urin. Gelegentlich findet sich während der Behandlung mit einer Diabetesdiät (Versuch 1 b) eine Acetonurie. Sie ist jedoch nahezu konstant und relativ stark während der kalorien- und fettreichen Ernährung (Versuch 1 c). Die Kürze der Beobachtungszeit rechtfertigt nicht die Annahme, daß Insulintherapie eine Acetonbildung verhindert (siehe Ergebnisse der Langzeitbeobachtung S. 98).

Auf eine verstärkte Lipolyse kann aus den Nüchternwerten der FFS, die sich fast immer im Normbereich bewegten (Ausnahme Versuch 2), nicht geschlossen werden. Auf Insulin und Glucoseinfusion kam es zu teils widersprüchlichen Veränderungen der FFS (vgl. Versuch 2 und 3), deren Ausmaß jedoch unsignifikant gering war. Ein fortgesetzter Nüchternzustand scheint zu einer FFS-Freisetzung zu führen (Versuch 4).

Die geringe Reaktion der FFS auf Insulin könnte auf eine nicht weiter eingrenzbbare Störung des hormonsensiblen Lipasesystems hinweisen.

Die Ursache der beobachteten Bewußtlosigkeitszustände konnte im Versuch 3 nicht weiter geklärt werden.

E) Diskussion

Die von uns beschriebene Krankheit der Patientin J. S. erfüllt die von Lawrence (1946) erstmals geforderten fünf Kriterien eines Lipoatrophischen Diabetes. Nach der Einteilung von Seip und Trygstad (1963) handelt es sich hier um eine generalisierte Lipodystrophie vom "erworbenen" Typ.

Wie aus der Tabelle von Seip (1971) ersichtlich, ist der Krankheitsbeginn im Alter von 2 1/2 Jahren nach normaler körperlicher und geistiger Entwicklung nicht ungewöhnlich. Wegen der ungenauen anamnestischen Angaben ist es nicht sicher, ob eine der im letzten halben Jahr vor Beginn des Fettschwundes aufgetretenen Krankheiten (Masern, Diphtherie, Otitis media, fragliche parotitis epidemica, Pockenschutzimpfung) als Vorerkrankung im Sinne von Seip (1971) gedeutet werden kann.

Der Beginn der generalisierten Lipodystrophie mit einer Pfeifer-Weber-Christian'schen Panniculitis ist bisher wahrscheinlich nur dreimal beschrieben worden (Ziegler, 1928; Senior und Gellis, 1964; Guihard et al., 1971).

Bei unserer Patientin begann, wie bei dem von Ziegler geschilderten Fall, der Prozeß zuerst an den Unter- und Oberschenkeln. Nach drei Jahren war der Fettverlust generalisiert (7. Lebensjahr). Untersuchungen aus dieser Zeit sind von Bandmann et al. (1965) veröffentlicht worden.

Die besonders bei der congenitalen Form der Lipodystrophie beschriebenen Stigmen wie Muskel- und Clitorishypertrophie, Cardiomegalie, beschleunigte Knochenreifung und verstärktes Größenwachstum fanden sich bei unserer Patientin nicht. Daß das im Alter von 16 Jahren als äußerst schadhaft befundene Gebiß (6 Zähne im Ober- und 5 im Unterkiefer) Folge einer von Wesenberg et al. (1968) beschriebenen vorzeitigen Dentalreifung ist, dürfte im Hinblick auf die sonst unauffälligen Wachstumsprozesse unwahrscheinlich sein.

Auffällig sind die im Alter von 7 Jahren erhobenen EMG-Befunde, die möglicherweise auf entzündliche Prozesse im Muskelgewebe hinweisen. Ob die später beobachtete allgemeine Muskelatrophie, ein nach Seip (1971) äußerst ungewöhnlicher Befund, der sonst nur von Hamwi et al. (1966) mitgeteilt worden ist, damit im Zusammenhang steht, läßt sich nicht sagen, zumal keine weiteren Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt worden sind.

Bemerkenswert sind die psychischen Veränderungen unserer Patientin seit Beginn der Lipodystrophie. Mit 6 Jahren zeigte das Mädchen eine fast psychotisch anmutende Kontaktstörung mit stuporähnlichen Zuständen. In einer 10 Jahre später durchgeführten Untersuchung konnte Ähnliches festgestellt werden. Die möglicherweise bestehende Kombination von Lipodystrophie und anorexia nervosa scheint uns außerordentlich interessant zu sein. Leider wurden die notwendigen tiefenpsychologischen Untersuchungen und Beobachtungen in einer entsprechenden Klinik nicht durchgeführt. Vergleichbare Angaben aus der Literatur liegen nicht vor.

Die von vielen Autoren beschriebene Debitilität, die Abnormitäten im Pneumoencephalogramm und uncharakteristische EEG-Veränderungen finden sich auch bei unserer Patientin. Seip (1971) vermutet, daß diese Befunde Ausdruck einer bislang unentdeckt gebliebenen Affektion des Gehirns durch anamnestisch eruierbare Krankheiten sein könnten.

Bisher nicht beschrieben wurden plötzlich auftretende Bewußtlosigkeitszustände, wie wir sie häufig bei unserer Patientin beobachten konnten. Eine pathogenetische Erklärung dafür kann derzeit nicht gegeben werden. Sicher handelt es sich nicht um Absenzen als Symptom einer von Reed et al. (1965) in Kombination mit einer Lipodystrophie erwähnten Epilepsie.

Die Beobachtung vieler Autoren, daß es nach weitgehend abgeschlossenem Fettschwund zu einer Hepatosplenomegalie kommt, kann auch in unserem Fall bestätigt werden. Die Leber zeigte

wie allgemein beschrieben, eine hochgradige Fettspeicherung. Eine histologische Untersuchung der Milz wurde nicht durchgeführt. Auch die Knochenmarkszellen waren, bei normalen quantitativen Verhältnissen von Reticulocyten und Leukocyten, stark mit Fett angefüllt. Dies ist ein an sich ungewöhnlicher Befund, da in den meisten beschriebenen Knochenmarkspunktaten entweder keine oder eine nur ganz geringe Fettspeicherung gefunden wurde. Die Fettinfiltration in den, von vielen Autoren auch erwähnten, allgemein vergrößerten Lymphknoten und in den hochgradig hyperplastischen Tonsillen fehlte bei unserer Patientin. Seit den ersten Untersuchungen im 6. und 7. Lebensjahr hat die Leber ständig an Größe zugenommen, was eine Folge verstärkter Fettinfiltration bei tendentiell steigenden Plasmalipidwerten sein kann. In Korrelation dazu konnte eine Größenzunahme der Milz, wie häufig beschrieben, nicht festgestellt werden. Wir glauben, daß die Unterschiede zu den von anderen Autoren veröffentlichten Befunden nicht prinzipieller Art sind. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um variable Erscheinungen, die vom Entwicklungsstand der Lipodystrophie abhängig sein dürfen. Wir vermuten, daß die nur anfänglich diagnostizierte Lymphknotenschwellung wie die Splenomegalie Ausdruck einer allgemeinen reaktiven lymphatischen Hyperplasie auf möglicherweise immunbiologische Vorgänge sein könnten. Dafür spricht die von uns gesehene relative Lymphozytose, ein Befund auch, der neben den Organvergrößerungen von der Patientin von Lawrence (1946) mitgeteilt wurde. Ähnliche Überlegungen finden sich bei Lawrence (1946), Senior und Gellis (1964) und Seip (1971).

Bemerkenswert ist die bei unserer Patientin gefundene hochgradige Funktionseinschränkung der Leber (BSP-Test). Die konstant erniedrigten Werte von Albumin (die meisten Autoren berichten von erhöhten), die Erhöhung der β - und γ -Globulinfraktion und des Bilirubins, die Unruhe der Transaminasen und der AP, die erniedrigte Thromboplastinzeit, Elektrolytstörungen und Anämie dürften zumindest zu einem Teil hepatischen Ursprungs sein.

Eine fast immer bei Lipodystrophikern beobachtete Acanthosis nigricans konnte bei unserer Patientin seit dem 5. Lebensjahr mit Lokalisation in den Achseln, am Hals, Nacken und oberem Rumpf diagnostiziert werden. Ungewöhnlich ist jedoch der Befall der Mundschleimhaut und die Kombination mit einer papillomatose confluente et reticulée (Gougerot-Cartaud). Eine Besiedelung mit malassezia furfur wurde, wie häufig beobachtet, auch bei unserer Patientin nachgewiesen (Bandmann et al., 1965).

Eine Nephromegalie, wie sie von Seip (1971) bei nahezu der Hälfte aller untersuchten Patienten mit gen. Lipodystrophie gefunden wurde, konnte durch ein i. v. Pyelogramm ausgeschlossen werden. Die Nieren waren normal groß. Es fanden sich Hinweise für chronische Pyelonephritis. Die Werte für Kreatinin und Harnstoff-N waren stets normal. Eine Proteinurie, wie sie häufig beschrieben wurde, bestand nicht. Das nie ganz saubere Urinsediment weist auf einen entzündlichen Prozeß hin. In diesem Zusammenhang soll die Beobachtung von Lajouanin et al. (1968) angeführt werden, der bei Patienten mit partieller Lipodystrophie auch bei nur spärlichen Urinbefunden schwere Nierenveränderungen im Sinne einer membranproliferativen Glomerulonephritis gesehen hat.

Eine gültige Erklärung für die häufig erwähnten Abdominalkoliken, die meist im re Unterbauch lokalisiert waren, können wir nicht geben. Abdominelle Krisen, wie sie bei verschiedenen Formen von Hyperlipämie beschrieben wurden (Zöllner, 1966) wurden auffallenderweise trotz hoher Triglycerid- und Cholesterinwerte noch bei keinem Patienten mit Lipoatrophischem Diabetes beobachtet (Seip, 1971). Die von unserer Patientin geäußerten Beschwerden fallen nicht in eine Zeit mit besonders hohen Lipidwerten. Ebenso dürfte eine Pseudoperitonitis diabetica, wie sie gewöhnlich bei acidotischen prä-comatösen Zuständen auftritt, ausscheiden. Bei den häufigen Diarrhoen, dem im Gegensatz zur Literatur nur geringen Appetit, der Abneigung gegen Fett und Fleisch könnte an eine Pankreasaffektion gedacht werden. Stuhl- und Serumbefunde sprachen jedoch dagegen.

Die Diarrhoen führten gelegentlich zu Elektrolytverlusten.

Häufig rezidivierend traten weitgehend belastungsunabhängige, stechende Herzschmerzen mit Tachycardien auf. Das seit dem 5. Lebensjahr bekannte Systolicum der Patientin kann nach den physikalischen Untersuchungen mit großer Wahrscheinlichkeit als Ausdruck einer subvalvulären Aortenstenose interpretiert werden (eine Herzkatheteruntersuchung wurde wegen des eingeschränkten Allgemeinzustandes der Patientin nicht durchgeführt). Berichte über Herzfehler wie auch über abnorme EKG-Befunde finden sich gelegentlich in der Literatur. Seip und Trygstad (1963) meinen, daß ein Großteil der cardialen Beschwerden, wie auch die erhöhte Pulsfrequenz, durch eine verstärkte Herzarbeit bei Hypermetabolismus mit vermehrte Sauerstoffverbrauch erklärt werden kann. Propranololgaben hatten keinen Einfluß auf die cardialen Sensationen unserer Patientin. In Übereinstimmung mit manchen Autoren fanden wir zeitweilig erhöhte Blutdruckwerte.

Das gynäkologische Untersuchungsergebnis war unauffällig. Die vielfach beschriebenen Ovarialzysten fanden sich bei unserer Patientin nicht. Ihre Brust war im Alter von 18 Jahren noch völlig unentwickelt, besaß aber wahrscheinlich einen normalen Drüsenkörper. Das bisherige Ausbleiben der Regelblutung ist nicht ungewöhnlich in Anbetracht des von vielen Autoren mitgeteilten Zeitpunkts der Menarche zwischen dem 12. und 18. Lebensjahr.

Auch wir konnten eine Erhöhung des Grundumsatzes feststellen. Die Verdoppelung der im Laufe von 10 Jahren gemessenen Werte (von + 38 auf + 80 %) glauben wir auf die mit höherem Alter abnehmende Tendenz zur Energiespeicherung zurückführen zu können.

Die Zeitspanne zwischen Beginn der Lipodystrophie und Manifestierung eines Lipoatrophischen Diabetes betrug bei unserer Patientin etwas 12 Jahre, was im Hinblick auf die von Seip (1971) aufgestellte Literaturübersicht nicht ungewöhnlich ist.

Marcus meint, daß diabetische Komplikationen bei Patienten mit Lipoatrophischem Diabetes auffallend selten seien. Nach Seip (1971) ist dies, eine längere Beobachtungszeit vorausgesetzt, nicht der Fall. So liegen meist mehr als 10 Jahre zwischen Diabetesmanifestation und Auftreten spezifischer Komplikationen.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die bei unserer Patientin beobachteten diabetischen Begleiterkrankungen.

<u>Art der Erkrankung</u>	<u>Zeitpunkt der Manifestation</u>	<u>Bemerkung</u>
ulcera cruris	3 Jahre vor Manifestwerden des Diabetes	
Necrobiosis lipoidica	1 Jahr nach Manifestwerden des Diabetes	
Neuropathie beider Unterschenkel	3 Jahre nach Manifestwerden des Diabetes	
Retinopathia diabetica	1 Jahr nach Manifestwerden des Diabetes	
Eruptive Xanthome	3 Jahre nach Manifestwerden des Diabetes	
Schwere Osteoporo- se bd. Unterschenk.	3 Jahre nach Manifestwerden des Diabetes	Diab. Ursache nicht sicher
Infektanfälligkeit (otitis media, Thrombophlebitis, Paronychie, Sinu- sitis, Sepsis)	2 - 3 Jahre nach Manifest- werden des Diabetes.	

Der außerordentlich frühe Zeitpunkt und die Vielfalt der diabetischen Komplikationen stellt eine Besonderheit im Vergleich zu den bisher veröffentlichten Fällen dar.

Über *ulcera cruris*, bei unserer Patientin zum Teil auf dem Boden einer *neurobrosis lipoidica*, wurde bisher nur von Hamwi et al. (1966) und Tourniaire et al. (1968) berichtet.

Ungewöhnlich ist die schon 3 Jahre nach Diabetesbeginn bemerkbare hochgradige Osteoporose, besonders an der unteren Extremität. Es besteht eine deutliche Intensitätszunahme der Rarifizierung von Substanz der Knochen vom Becken zum Fuß und in leichterem Maße vom Unterarm zur Hand. Von einer diffusen Osteoporose bei einer Patientin mit Lipoatrophischem Diabetes haben bisher nur Hamwi et al. (1966) berichtet. Genauere Angaben darüber wurden nicht gemacht. Humerus, Wirbelsäule, Rippen und Schädel zeigten bei unserer Patientin eine unauffällige Knochenstruktur.

Ob die zum Teil außerordentlich starke Osteoporose trotz kurzer Diabetesdauer wie der Befall auch der oberen Extremität als ausschließlich diabetische Begleiterkrankung erklärt werden kann, bleibt zweifelhaft. Der Zusammenhang von Muskelatrophie und Osteoporose, wie er auch bei Hamwi et al. (1966) beschrieben worden ist, ließe möglicherweise an katabole Prozesse denken. Diesbezügliche hormonelle Untersuchungen wurden von uns nicht durchgeführt. Die 17-Hydroxycorticosteroidausscheidung war bei mehrmaligen Messungen normal, die 17-Ketosteroide einmal erhöht. Außerdem wurde im Alter von 7 Jahren ein negatives Ergebnis des Thorntests gesehen.

Sonstige röntgenologische Besonderheiten wie Epiphysenverkalkung, Ausbildung eines Patellasporns und S-förmige Skoliose sind im Zusammenhang mit der geschilderten Krankheit unwesentliche Nebentbefunde.

Besonders auffällig ist die schon 1 Jahr nach Manifestwerden des Diabetes diagnostizierbare *Retinopathia diabetica* mit punkt- und flächenförmigen Blutungen und Mikroaneurysmen.

Eine diabetische Neuropathie mit Sensibilitätsstörungen an beiden Beinen wurde 3 Jahre nach Diabetesbeginn festgestellt.

Vergleichbare Befunde aus der Literatur finden sich tabellarisch im ersten Teil dieser Abhandlung.

Das Auftreten von eruptiven Xanthimen wurde bei Lipodystrophiekern auch ohne gleichzeitigem Diabetes beschrieben. Die bei unserer Patientin beobachteten Hauterscheinungen standen nicht in Beziehung zu einer Befundverschlechterung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels.

Die geschilderten diabetischen Komplikationen traten sowohl während der Insulintherapie als auch danach auf. Wegen der auch bei unserer Patientin erhöht gemessenen Insulinspiegel können wir mit Marcus (1966) einen Insulinmangel als Ursache der diabetischen Komplikationen ausschließen. Marcus vermutet, daß es eine noch unbekannte metabolische Störung sein könnte, die sowohl als Ursach für den Diabetes wie für die Begleiterkrankungen in Frage kommt.

Untersuchungen zum Stoffwechselgeschehen wurden sowohl zu Beginn der Lipodystrophie wie in den Jahren 1969 - 1973, das heißt bald nach Manifestwerden des Diabetes durchgeführt.

Hinweise auf einen latenten Diabetes wurden schon zu Beginn der Lipodystrophie gefunden (abnorme Reaktion auf Glucose- und Insulinbelastung). Die Serumlipide waren nur leicht erhöht. Insulinbestimmungen wurden zu dieser Zeit nicht durchgeführt. Nach den Überlegungen von Seip (1971) werden sie wahrscheinlich schon damals erhöht gewesen sein. Die Ausbildung eines manifesten Diabetes erst mit 14 Jahren (etwa 12 Jahre nach Beginn der Lipodystrophie) wird vom selben Autor mit einem größeren Kalorienverbrauch zu anabolen Prozessen während der Wachstums- und Entwicklungsperiode erklärt. Die in dieser Zeit auffallen niedrigen Werte von Freien Fettsäuren (die jedoch bei Glucosebelastung und Nahrungskarenz ein physiologisches Verhalten zeigen) dürfte eine

vermehrte Sekretion von HGH als unwahrscheinlich erscheinen lassen.

Unsere Beobachtungen zum Verhalten des Fettstoffwechsels stimmen weitgehend mit den in der Literatur mitgeteilten Befunden überein. Die Behauptung von Seip (1971), daß ein Teil der Hyperlipämie diabetischen Ursprungs ist, können wir bestätigen (Anstieg der Fettspiegel nach Manifestwerden des Diabetes, weiterer Anstieg nach Absetzen der Insulintherapie, deutliche Parallelität im Verhalten zum Kohlenhydratstoffwechsel). Die höchsten Werte konnten bei Gabe hochkalorischer Kost mit hohem Fettanteil gemessen werden (Triglyceride 14 000 mg%, Cholesterin 734 mg%). Ähnliche Ergebnisse werden von Hamwi et al. (1966) mitgeteilt. Wir schließen uns dabei der erstmals von Lawrence (1946) vorgetragenen Erklärung an, daß das Fehlen eines funktionstüchtigen Fettgewebes die Ablagerung von Fett und Kalorienüberschüssen verhindert. Dies führt zu einem Anstieg des Blutspiegels und einer möglichen Infiltration anderer Organe (z. B. Leber).

Die Beobachtung von Seip (1971), daß in Perioden mit weniger ausgeprägter Hyperlipämie die prä- β -Fraktion dominierend ist, während die der Chylomikronen fehlen kann, konnten wir bestätigen. Im allgemeinen war der Anteil der Triglyceride am Gesamtfettbetrag wesentlich größer als der Cholesterinanteil.

Die beim Lipoatrophischen Diabetes allgemein beobachtete Insulinresistenz bei nicht auffallend erhöhten Antikörpern konnten auch wir feststellen.

Bemerkenswert sind die seit etwa 1971 ansteigenden Blut- und Urinzuckerwerte. Craig und Miller (1960), Schwartz et al. (1960), Seip (1971) und Kikkawa et al. (1972) beschrieben eine ähnliche Entwicklung bei ihren Patienten. Nach Seip (1971) ist sie Ausdruck einer zunehmenden Erschöpfung der Insulin produzierenden Zellen, was wir bei unserer Patientin (Versuch 5) ausschließen konnten. Wir können die Entwicklung nur als Zeichen einer allgemeinen Verschlechterung der Stoffwechsellaage interpretieren. Von Lawrence (1946) und Tzagournis et al. (1973) werden außerordentlich niedrige Blutzuckerspiegel während einer hochfebrilen Erkrankung ihrer Patienten

beschrieben. Auch bei unserer Patientin waren während einer septischen Erkrankung mit Temperaturen von über 40°C die Blut- und Urinzucker-, aber auch Cholesterin- und Triglyceridwerte außerordentlich niedrig, zweimal sogar im Normbereich. Einschränkend muß dazu gesagt werden, daß unsere Patientin damals außerordentlich wenig aß, bzw. für einige Tage zuckerfrei nur mit Aminosäuren- und Lipidinfusionen ernährt wurde. Zumindest während dieser Tage ist es aber andererseits verwunderlich, daß die Werte im Tagesprofil nicht noch niedriger lagen.

Die für den Lipoatrophischen Diabetes charakteristische geringe Neigung zur Ketonkörperbildung bzw. Acetonurie konnten wir auch bei unserer Patientin finden. Lawrence (1946) berichtet über passagere Acetonurien, die in keiner direkten Beziehung zur Höhe des Blutzuckers und der Blutfette standen. Wir können dies bei unserer Patientin bestätigen, fanden allerdings bei hochkalorischer, fettreicher Ernährung eine sehr häufige und starke Acetonurie. Im Gegensatz zu Taton et al. (1972), die einen höheren Ketonkörpergehalt im Plasma in der Zeit ohne Insulinbehandlung bestimmten, fanden wir Acetonurien sowohl während, wie ohne Insulintherapie. Wir glauben auch nicht, daß es sinnvoll ist, wie Kikkawa et al. (1972) von einem "lack of ketosis" zu sprechen. Auf Grund unserer fortlaufenden Untersuchung über mindestens 3 Jahre, kam es immer wieder zu einer Acetonausscheidung, von der wir behaupten können, daß sie dann vorhanden, bzw. besonders stark war, wenn fettreich ernährt wurde (vgl. Versuch 1 c; bzw. die vielen erfaßten Diätfehler). Plötzliches Absetzen von Insulin hat in Übereinstimmung mit der Literatur nie zu einer verstärkten Ketonkörperbildung geführt.

Komatöse und präkomatöse Zustände wurden, wie auch von anderen Autoren, nie bei unserer Patientin beobachtet.

Seit August 1970, also nach Beendigung der Insulintherapie, wurde fortlaufend die Höhe des Insulinspiegels kontrolliert. Wir konnten dabei die von Oseid (1971) gemachte Beobachtung bestätigen, daß die anfänglich erhöhten Insulinspiegel im

Laufe der Jahre absinken. Seip (1971) interpretiert diesen Befund als Ausdruck zunehmender Erschöpfung der B-Zellen. Im Dezember 1972 stellten wir bei schon deutlich abgesunkenem Insulinspiegel, der jedoch immer noch über dem Normbereich lag, eine starke Insulinsekretion nach Sulfonylharnstoffgabe (Glibornurid) fest. Viele Autoren werten als Zeichen einer möglichen Umwandlung in einen Insulin-Mangel-diabetes nur geringe oder keine Antworten auf Tolbutamid (Tourniaire et al., 1968; Samaan und Craig, 1969).

Nach unseren Beobachtungen scheint eine Insulintherapie, wie sie von Hamwi et al. (1966) und Havel et al. (1967) gefördert wurde, auf den Kohlenhydratstoffwechsel keinen signifikanten Erfolg zu haben.

Ein Anstieg der Blutfettwerte nach Absetzen der Insulintherapie konnte festgestellt werden. Aufgrund der relativ unkontinuierlichen Messungen kann jedoch nicht mit Sicherheit behauptet werden, daß Insulintherapie bei unserer Patientin prinzipiell zu einer Senkung der Blutfette führte.

Nach der deutlichen Insulinsekretion nach Glibornuridgabe könnte auch eine entsprechende orale Diabetesbehandlung diskutiert werden. Sulfonylharnstoffpräparate haben wir nie unserer Patientin verabreicht. Hamwi et al. (1966) und Taton et al. (1972) konnten von keinen besonderen Therapieerfolgen berichten.

Wir haben gelegentlich Biguanide in Verbindung mit Insulin, wie auch ohne gleichzeitige Hormontherapie eingesetzt. Die jeweils relativ kurze Behandlungsdauer erlaubt keine sicheren Rückschlüsse.

Unbezweifelbar ist der Erfolg einer entsprechenden diätetischen Behandlung. Bereits die von Hamwi et al. (1966) beschriebenen Versuche zeigen einen auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel günstigen Einfluß einer kalorienarmen Kost mit nur geringem Fett- und Kohlenhydratanteil. Dies können wir ebenfalls bestätigen. Kalorien- und fettreiche Kost ließ den Blutzucker- und besonders den Blutfettspiegel ansteigen. Wie schon erwähnt kam es dabei zu einer häufigeren, teilweise starken Acetonurie. Eine Erhöhung des Körpergewichts kann-

te nicht erreicht werden. Es blieb in den drei Jahren der Beobachtungszeit (15. - 18. Lebensjahr) nahezu konstant.

Die geringe Reaktion des Glucosespiegels auf intravenös gegebenes Insulin ist sehr oft beschrieben worden (Tourniaire et al., 1968; Samaan und Craig, 1969; Taton et al., 1972; Kikkawa et al., 1972). Sie deckt sich mit unseren experimentellen Ergebnissen. Wie schon erwähnt konnten wir durch Glibornurid i. v. eine deutliche Freisetzung von Insulin erzielen. Senior und Loridan (1969) und Oseid (1971) berichteten von ähnlichen Beobachtungen. Die dadurch erreichte Senkung des Glucosespiegels war bei unserer Patientin nicht relevant, was mit den von Taton et al. (1972) mitgeteilten experimentellen Ergebnissen übereinstimmt.

Aus den von uns gemessenen Werten für Freie Fettsäuren können wir auf keine verstärkte lipolytischen Aktivitäten schließen, wie bei Hamwi et al. (1966) und Tourniaire et al. (1968). Auf intravenöse Zufuhr von Glucose oder/und Insulin reagierten die Werte der FFS widersprüchlich aber nicht signifikant. Diese Befund könnten auf eine Störung des Verhaltens der lipolytischen Aktivitäten auf Depressionsreize hinweisen. Andere Autoren berichten von der auf Insulin zu erwartenden, doch relativ geringen Senkung der FFS (Schwartz et al., 1960; Havel et al., 1967; Taton et al., 1972). Senior und Loridan (1969), die aus einer negativen arterio-venösen Differenz der FFS-Werte auf ein zumindest äußerst geringes Vorhandensein von Fettgewebe schließen konnten, sprechen auf Grund ihrer experimentellen Ergebnisse von einer sowohl auf Depression wie Stimulation äußerst schwach reagierenden lipolytischen Aktivität. Dies würde den Theorien widersprechen, die eine verstärkte Lipolyse als Ursache für die verhinderte Fettspeicherung bei Lipodystrophikern annehmen.

Seip (1971) sieht in den häufig abnormen pneumencephalographischen und EEG Befunden einen Hinweis darauf, daß die generalisierte Lipodystrophie, und in ihrem Gefolge der Lipodystrophische Diabetes, primär diencephalischen Ursprungs sein könnten. Als Ausdruck einer primär im Fettgewebe gelegenen Störung wird von einigen Autoren die Pfeifer-Weber-Christianische Panniculitis angeführt. Wir können jetzt von einem Fall

berichten, bei dem sowohl encephalische wie adipohistäre Störungen vorliegen. Man könnte deshalb mit Senior und Gellis (1964) vermuten, "that the process responsible for disappearance of adipose tissue in the lipodystrophy syndroms may temporarily produce a picture resembling Weber-Christian-syndrom".

Untersuchungen über die Wachstumshormonsekretion haben wir nicht durchgeführt. Erst in jüngster Zeit wurde eine abnorme HGH-Sekretion als mögliche (Teil-) Ursache der Lipodystrophie diskutiert (Tzangounis et al., 1973).

Interessant scheint uns die Tatsache der erst vor kurzem im Urin von lipoatropen Diabetikern entdeckten lipolytischen und diabetogenen (antiinsulinären) Substanzen zu sein (Chalmers-und Louis-Faktor). Taton et al. (1972) hatten bei ihrer Patientin beide gleichzeitig gefunden und durch sie überzeugend einen Großteil der klinischen und metabolischen Besonderheiten erklären können. Freilich bleibt auch hier die Frage des Entstehungsortes und der gegenseitigen Beziehung dieser Faktoren unbeantwortet.

In Anbetracht der bisher veröffentlichten Literatur und unserer Befunde bleibt der Lipoatrophische Diabetes auch 27 Jahre nach seiner Erstbeschreibung durch Lawrence (1946) ein "fascinating, rare and obscure syndrome".

Einen Fortschritt zur Klärung der Ätiologie und der pathologischen Zusammenhänge glauben wir nur dann erreichen zu können, wenn nicht, wie bisher, Fallberichte weitgehend deskriptiv, Befunderhebungen und gezielte Untersuchungen eher willkürlich und pathogenetische Erklärungen weitgehend spekulativ bleiben, sondern ein einheitlicher Plan der bei den einzelnen Patienten zu untersuchenden Parameter verbindlich aufgestellt würde. Dieser Plan hätte alle bisherigen Erklärungsansätze zu systematisieren. Ein solches einheitlich formuliertes Untersuchungsprogramm müßte in zeitlich bestimmten Abständen bei den einzelnen Patienten durchgeführt werden, um sowohl den Zeitpunkt erstmals aufgetretener pathologischer Befunde und die pathologische Entwicklung überhaupt besser fassen zu können.

F Zusammenfassung

Es wurde von einem weiteren Fall von Lipoatrophischem Diabetes berichtet und im Zusammenhang mit der zugänglichen Literatur besprochen. Dabei zeigten sich einige klinische Besonderheiten wie die Entstehung der generalisierten Lipodystrophie aus einer Pfeifer-Weber-Christianschen Panniculitis, rätselhafte Bewußtlosigkeitszustände, viele relativ frühe diabetische Komplikationen und hochgradige Osteoporose. Die Untersuchungen zum Metabolismus stimmen mit den bisher mitgeteilten Ergebnissen überein, jedoch scheint der hier beschriebene Diabetes schwerer als gewöhnlich zu verlaufen. Die Pathogenese muß weiterhin ungeklärt bleiben.

G) Anhang und Literaturverzeichnis

1. Befunde

a) Fachärztliche Untersuchungen

Augen:

20. 9. 1969 : Fundus: In der mittleren Peripherie sind vereinzelte. flohstichartige, z. T. frische Blutungen sichtbar.

5. 5. 1970 : Sehschärfe: re 1,0; li 0,8;
Gesichtsfeld: O.B.
Tension: re 19 mmHg; li 18 mmHg;
Motilität: intakt.
Pupillenreaktion: normal.
Linse: Embryonale Linsenkerntrübung.
Fundus: Papille scharf begrenzt; Macula oB; strichförmige und eine flächenförmige Blutung, einzelne Mikroaneurysmen.

Beurteilung:

Retinitis diabetica. Keine Behandlungsbedürftigkeit zur Zeit.

17. 8. 1970 : Funduskontrolle: Papillen beide scharf begrenzt, vital gefärbt.
Macula bds. oB. Gefäße regelrecht. Kein Anhalt für Fundus diabeticus. (?)

7. 1. 1972 : Sehschärfe: re ca. 1,0; li ca. 0,8;
Gesichtsfeld: O.B.
Tension: re 12 mmHg, li 15 mmHg.
Motilität: frei.
Pupillen reagieren prompt auf Licht und Konvergenz.
Äußere Augenabschnitte: unauffällig

Brechende Medien: klar.

Fundus: Re wie li: Pupille vital,
scharf begrenzt. Macula ob;
vereinzelt Mikroaneurysmen und Lipoideinlagerungen bes. re Auge.

Beurteilung:

Myopie. Diabetische Mikroaneurysmen. Zur Zeit nicht behandlungsbedürftig.

Zahnärztliche Untersuchung:

16. 8. 1970 : Im April 1966 wurden folgende Extraktionen vorgenommen:

re. ob. VI

li. ob. VI, VII

li. unt. VI

(Die Patientin ist zur weiteren Behandlung und Befundung nicht mehr in der Zahnklinik erschienen.)

HNO-Untersuchung:

2. 10. 1971 : Sinusitis frontalis et ethmoidalis re. Chronischer Mittelohrprozeß (adhäsiv?), li. Tons. hyperplastisch. Adenoide.

Abstrich: Ohr: gram. pos. Kokken

Kultur: Staph. haem. alb. (E: alles außer Sulfonamide).

Gynäkologische Untersuchung

22. 12. 1972: Seit 8 Tagen Schmerzen im re Unterbauch. Übelkeit nach Nahrungsaufnahme.

Primäre Amenorrhoe. Normale Geschlechtsbehaarung. Knospung der Brust. Ein Brustdrüsenkörper scheint vorhanden zu sein. Keine tastbaren Achsellymphknoten. Abdomen auch bei Ablenkung abwehrgespannt. Keine tastbaren Inguinal-Lymphknoten. Virgo. Speculum nicht einführbar.

Testbefund rectal:

Gut taubeneigroßer beweglicher Uterus. Ovarien nicht sicher tastbar. Adnexe frei eindrückbar. Parametrien glatt. Rectumschleimhaut in Fingerlänge glatt, gut verschieblich. Druckschmerz re Unterbauch. Dringender Verdacht auf subacute Appendicitis. Unauffälliger gyn. Tastbefund.

Psychodiagnostik:

Befund der Psychosomatischen Beratungsstelle der Poliklinik München:

5. 9. 1969 : Bei unserer kurzen Exploration am 2. 9. 1969 und bei unserer testpsycholog. Untersuchung am 5. 9. 1969 gewannen wir den Eindruck, daß am Krankheitsbild bzw. am Krankheitsverlauf der Patientin auch psychogene Faktoren in einem wesentlichen Ausmaß beteiligt sind. Es handelt sich hier um keine typische psychogene Magersucht, jedoch scheinen einige psychodynamische Faktoren, die bei Magerstichtigen zu finden sind, auch hier vorhanden zu sein, so z. B. das Festhaltenwollen an ihrem kindlich-hilflosen Zustand und die "Weigerung", erwachsen zu werden. Ob zu Beginn der Erkrankung organische oder psychogene Faktoren ausschlaggebend waren, ist heute kaum noch zu entscheiden.

Wegen der vermutlich erheblichen psychogenen Beteiligung am Krankheitsbild, erscheint es uns zweckmäßig, das Ausmaß psychogener Faktoren einmal näher zu untersuchen. Auch die Frage der Therapierbarkeit mittels psychagogischer oder psychotherapeutischer Maßnahmen wäre abzuklären. Unserem Eindruck nach würde hier eine geeignete psychotherapeutische oder psychagogische Mitbehandlung den Erfolg somatischer Behandlungsmaßnahmen verstärken. Eine gründliche Klärung der psychogenen Beteiligung am Krankheitsbild sowie die Klärung der Indikation, Form und Prognose psychotherapeutischer Maßnahmen macht u. E. einen längeren Klinikaufenthalt, z. B. im Landeskrankenhaus Tiefenbrunn (Göttingen), nötig.

21. 4. 1970

Die Durchführung einer tiefenpsychologischen Exploration war auch diesmal nicht möglich. Es war dabei nur ein buntes Gemisch von Phantasie und Wirklichkeit von der Patientin zu hören, wobei es kaum möglich ist, beides voneinander zu unterscheiden. Bei der testpsychologischen Untersuchung trat immer wieder ein quasi-stuporöses Verhalten auf, sobald die Patientin das Gefühl hatte, man fordere von ihr eine Leistung. Auf jeden Fall handelt es sich hier um eine erhebliche Retardierung der intellektuellen und seelischen Entwicklung. Es scheinen jedoch gewisse Ansatzpunkte dazusein, wo man mit viel Geduld der Patientin psychagogisch weiterhelfen könnte, so etwa der Umstand, daß Johanna gerne zeichnet, strickt und näht.

Wir gewannen bei der jetzigen Untersuchung den gleichen Eindruck wie 1969, daß es ambulant nicht möglich ist das Ausmaß psychogener Faktoren sowie die Frage der Therapierbarkeit abzuklären. Gewisse seelische Veränderungen

sind vermutlich sekundär als Folge der organischen Erkrankung anzusehen. Vorschlag zur Aufnahme im Niedersächsischen Landeskrankenhaus Tiefenbrunn.

b) Physikalische Befunde

Röntgenbefunde

Thorax:

26. 8. 1969 : Das Cor ist mittelständig, unauffällig konturiert. Die Zwerchfalle sind glatt, die Winkel frei. Das obere Mediastinum verläuft regelrecht. Bei seitengleicher Strahlentransparenz unauffällige Gefäßzeichnung. Die Hili sind bds. zu differenzieren. Über beiden Mittelfeldern Zunahme der interstitiellen Lungenengerüstzeichnung.

Beurteilung :

Kein Hinweis auf einen frischen, infiltrativen Hilus- oder Lungenprozeß.

14. 4. 1970 : Kein Hinweis auf einen frischen, infiltrativen Hilus- oder Lungenprozeß. Keine Veränderung im vgl. zur Aufnahme vom 26. 8. 1969.

28. 7. 1970 : Im Vergleich zur Aufnahme vom 14. 4. 1970 keine wesentliche Änderung des Herz- und Lungenbefundes.

6. 4. 1971 : S-förmige Skoliose; dadurch geringe Asymmetrie des Thorax. Regelrechte Struktur der dazugehörigen Skeletteile. Zwerchfellwinkel frei. Seitengleiche Strahlentransparenz. Gute Belüftung. Herz, Gefäßband und oberes Mediastinum in Größe, Lage und Form regelrecht.

Beurteilung:

Regelrechter Herz- und Lungenbefund. Geringgradige S-förmige Skoliose.

17. 8. 1971 : Geringe Asymmetrie des Thorax, bedingt durch S-förmige Skoloise. Herzkonfiguration unverändert. Insgesamt kleines Herz. Kein Vitien typischer Befund. Lunge unauffällig. Keine Veränderungen im Vgl. zur Aufnahme vom 16. 4. 1971.
4. 1. 1972 : Im Vergleich zur Aufnahme vom 17. 8. 1971 ergibt sich keine wesentliche Änderung an der Beurteilung. Kein Anhalt für frischen infiltrativen Lungen- oder Hilusprozeß.
29. 5. 1972 : Beide Sinus sind heute etwas abgerundet und nicht so frei dargestellt wie in den Voraufnahmen. Ein doppelseitiger Erguß ist nicht mit Sicherheit auszuschließen.
- 23.10. 1972 : Im Vergleich zur vorherigen Aufnahme sind die beiden Sinus heute eindeutig frei. Das Herz hat sich nach Größe und Form nicht verändert. Kein Hinweis auf einen frischen, infiltrativen Lungen- oder Hilusprozeß.
- 12.12. 1972 : Symmetrischer Bau des normal knöchern strukturierten Thoraxskelettes. Etwas unscharfe Zwerchfellbegrenzung bds. Winkel bds. frei. Beide Hili sind gefäßtypisch durchstrukturiert. Die Strahlentransparenz beider Lungen ist seitengleich. Herz und Gefäßband nach Lage, Form und Größe im altersgemäßen Normbereich. Kein Anhalt für pathologische Veränderungen des oberen Mediastinum.

Beurteilung:

Kein Anhalt für einen frischen infiltrativen Lungen- oder Hilusprozeß. Normaler Herzbefund.

Herz: Kymogramm

8. 9. 1971 : Unauffälliges Kymogramm ohne Hinweis auf Ventrikelwanddyskinesien.

Skelettsystem:

Beide Hände:

18. 8. 1971 : Handskelett nach Anlage, Struktur und Konfiguration unauffällig. Knochenwachstum im Bereich der Handwurzelknochen scheint abgeschlossen. Die Epiphysenfuge am distalen Radius ist noch einsehbar, zeigt aber bereits Tendenz zum alsbaldigen Verschluß. Proportionen des Handskeletts regelmäßig.

Beurteilung:

Altergemäßes normales Handskelett. Abgeschlossenes Knochenwachstum im Bereich der distalen Epiphysenlinien am Radius.

- 26.10. 1972 : Strähnige Knochenstruktur. Knochendichte herabgesetzt. Regelrechte Stellung aller dargestellten Gelenke. Gelenkspalt von normaler Weite. Kontur glatt.

Beurteilung:

Bis aufdeutliche Osteoporose kein Hinweis für pathologische Veränderungen im Bereich des altersentsprechend entwickelten Handskeletts.

Beide Unterarme mit Ellenbogengelenk:

- 26.10. 1972 : Regelrechte Struktur im Ellenbogengelenk. Gelenkspalt von normaler Weite, glatt konturiert. Knochenstruktur etwas strähnig. Knochendichte nicht sicher herabgesetzt. Linsengroße Verdichtung mit Projektion auf Olecranon bzw. Condylus humeri rechts. Knochenkonturen glatt. Keine

Stufenbildung. Auffallend grazile Diaphysen von Radius und Ulna.

Beurteilung:

Mehr als ein Verdacht auf eine gewisse Knochenatrophie kann nicht ausgesprochen werden. Im übrigen kein Hinweis auf pathol. Veränderungen im Bereich des Unterarmskeletts. Bds. kompakte Insel im condylus hum. re. Auffallend graziles Unterarmskelett.

Schultergelenk li.:

23. 4. 1971 : Schultergelenk unauffällig. Im Bereich des Tuberculum majus ist die Epiphysenfuge noch nicht geschlossen. Im Gelenkkapselbereich der Weichteile keine Verkalkungsfiguren.

Beurteilung:

Altersentsprechend noch nicht vollständig geschlossene Epiphysenfuge im Bereich des Tuberculum majus li. Kein Hinweis auf Periarthritis humeroscapularis oder degenerative Veränderungen.

Beide Oberarme mit Schultergelenk:

- 26.10. 1972 : Konturen glatt, Regelrechte Stellung im Gelenk. Knochenstruktur und Dichte nicht zu beanstanden. Bds. Epiphysenfuge im Humeruskopf noch erkennbar.

Beurteilung:

Kein Hinweis für patholog. Veränderungen im Bereich der Oberarme und der Schultergelenke bei altersentsprechender Skelettentwicklung.

Beide Schulterblätter:

- 26.10. 1972 : Knochenstruktur und Dichte nicht zu beanstanden. Konturen glatt, keine Stufenbildungen oder Konturunterbrechungen.

Beurteilung:

Kein Hinweis für pathol. Veränderungen im Bereich beider Schulterblätter.

Beckenübersicht:

23. 10.1972 : Die im Bereich des Beckens dargestellten Knochen sind nach Anlage, Konfiguration und Struktur nicht sicher patholog. Verändert. Die mit dargestellten Wirbelkörper der LWS sind regelrecht. Am Übergang der LWS zum Os sacrum besteht eine partielle Übergangswirbelbildung li. Die sakraliacalen Gelenkspalten sind normal weit. Ebenso die der Hüftgelenke. Die Knochenstruktur ist insgesamt nicht sicher pathol. verändert, es finden sich jedoch Hinweise auf umschriebene Transparenzvermehrungen bes. im lat. Anteil der beiden Hüftgelenkköpfe, angedeutet auch im Bereich der beiden Beckenschaufeln.

Beurteilung:

Insgesamt altersentsprechendes Beckenskelett mit Hinweisen auf geringfügige Osteoporose.

Beide Femures:

- 23.10. 1972 : Die Knochenstruktur der femures bds. weist zu den Kniegelenken hin eine auffällig strähnig-streifige Strukturvermehrung auf, wobei insbesondere im Bereich des re. Kniegelenks der Femurkopf medial stärker als lat. wabige Aufhellungsfiguren erkennen läßt.

Beurteilung:

Eigentümliche Transparenzvermehrung mit wabigen Aufhellungen im Bereich der gelenksnahen Anteile, besonders des re. Femurkopfes, die als Zeichen einer Knochenatrophie bzw. Osteoporose angesehen werden müssen.

Beide Unterschenkel:

- 23.10. 1972 : Die Knochenstruktur im Bereich der Unterschenkel weist etwa vom distalen Drittel an nach distal zu eine strähnig streifige Betonung auf, wobei etwa 1 cm vom Sprunggelenkspalt entfernt in bd. Ebenen eine Aufhellungslinie auffällt, welche bei trophischen Störungen am wachsenden Knochen öfter zur Beobachtung kommt.

Beurteilung:

Hinweise auf schwere allgemeine Knochenatrophie der tibiae und angedeutet auch der fibulae besonders im gelenknahen Drittel mit gelenknaher Aufhellungszone.

Beide Kniegelenke:

28. 7. 1972 : Knochenstruktur im Bereich des Kniegelenkes ist deutlich aufgelockert, re etwas stärker als li. Der Gelenkspalt ist nicht verschmälert. Zum Teil zystische Veränderungen im Bereich beider Epicondylen. Die linke Patella weist an ihrem oberen Rand einen Patellasporn auf.

Beurteilung:

Patellasporn li. Deutliche Osteoporose der dargestellten Knochenanteile.

Beide Sprunggelenke:

- 23.10. 1972 : Die Knochenstruktur der am Sprunggelenk beteiligten Knochen ist durch eine erhebliche Transparenzvermehrung gekennzeichnet, was zu einem fast glasähnlichen Aussehen führt. Innerhalb derselben sind sämtliche Knochenbälkchen feinst gekennzeichnet erkennbar. Neben der bereits oberhalb des oberen Sprunggelenks beschriebenen Aufhellungszone fällt eine solche bandförmige Aufhellungslinie etwa 1 cm unterhalb des dorsalen Randes des Calcaneus auf. Auffällige Transparenzvermehrungszonen im Bereich beider

Malleolen im frontalen Strahlengang.

Beurteilung:

Schwerste allgemeine Knochenatrophie im Bereich beider Sprunggelenke mit auffälligen Aufhellungen oberhalb des oberen Sprunggelenkspaltes und 1 cm unterhalb der dorsalen Seite des os calcaneum bds.

Beide Vorfüße:

- 23.10. 1972 : Sämtliche im Bereich beider Vorfüße und der Fußwurzel artikulierten Knochen weisen eine erhebliche Transparenzvermehrung auf, wobei die Knochenstruktur faserglasartig durchsichtig ist und die feinsten Knochenbälkchen überdeutlich erkennbar sind. Dabei fehlen sämtliche degenerativen Zeichen. Die Gelenkspalten sind normal weit.

Beurteilung:

Schwerste allgemeine Knochenatrophie im Bereich der Vorfüße bds. mit erheblicher Transparenzvermehrung im Sinne einer Osteoporose.

Wirbelsäule:

26. 10.1972 : Geringe Fehlhaltung der ges. WS im Sinne einer S-förmigen Skoliose. Die einzelnen WK sind von normaler Höhe. IVR nicht eingeeengt. Die Knochenstruktur insgesamt und die Knochendichte sind nicht zu beanstanden. Bogenwurzel aller WK abgrenzbar. Hemisakralisation des 5 WK li.

Beurteilung:

Bis auf eine geringe mehrbogige Skoliose der ges. Wirbelsäule und einer Streckhaltung von BWS und LWS keine patholog. Veränderungen im Bereich der WS.

Schädel:

4. 1. 1972 : Das knöcherne Skelett des Schädels ist nach Anlage, Konfiguration und Struktur sowie hinsichtlich seines Kalkgehaltes regelrecht und altersgemäß. Die Sella ist unauffällig konturiert. Osteolysen, Verkalkungen und Frakturen sind nicht nachweisbar. Die Kalotte ist normal breit. Stirnhöhlen sind asymmetrisch; re. kleiner als li, jedoch normal pneumatisiert.

Beurteilung:

Unauffälliges Schädel skelett.

26.10. 1972 : Schädelkalotte von normaler Dicke. Lamina ext. und interna glatt. Schädelnähte altersentsprechend. Geringe Kalkdichte. Krümelige Einlagerungen in Projektion auf Epiphysenbereich. Sella glatt konturiert, nach Form und Größe nicht zu beanstanden. Processi glenoidi nach Form und Größe nicht zu beanstanden. Dorsum sellae unauffällig. Pyramidenkanten glatt, innerer Gehörgang beidseits abgrenzbar. NNH-Bereich annähernd seitentransparent. Stark lückenhaftes Gebiß im Ober- und Unterkiefer. Im Oberkiefer finden sich noch 6, im Unterkiefer 5 Zähne. Die Zähne weisen Defekte und vereinzelt metalldichte Reparaturstellen auf. Knochenstruktur und Dichte insgesamt nicht zu beanstanden.

Beurteilung:

Für das junge Alter auffällige Gebißdefekte. Sonst keine pathologischen Veränderungen im Schädel skelett. Epiphysenverkalkung.

Sella turcica:

- 26.10. 1972 : Sella turcica von normaler Größe, glatt konturiert. Dorsum sellae und processus glenoides unauffällig. Kalkdichte Einlagerungen im Epiphysenbereich.

Abdomen:

6. 4. 1971 : Abdomenübersicht im Stehen:

Auffällige weichteildichte Verschattung li, die den li. Mittel- und Unterbauch ausfüllt und von der Milz nicht zu trennen ist. Keine Luft-sichel oder Spiegelbildung.

Abdomenübersicht im Stehen:

- 12.12. 1972 : Li.-konvexe Skoliose der LWS. Kein Nachweis von Spiegeln oder freier Luft.

Physikalische Befunde am Herzen

EKG

20. 8. 1969 : F. 105/min, PQ 0,16 sec, QRS 0,08 sec, QT 0,30 sec. Sinustachykardie. Steiltyp. T in I, II, V5 und V6 abgeflacht. Hinweis auf Störung der Erregungsrückbildung.
15. 4. 1970 : F. 95/min, PQ 0,14 sec, QRS 0,09 sec, QT 0,35 sec, 118 %. Im Vergleich zum EKG vom 20. 8. 1969 ist T in V4 und V5 gekerbt, in V6 präterminal negativ. Zeichen von Erregungsrückbildungsstörung.
27. 7. 1970 : F. 117/min, PQ 0,15 sec, QRS 0,08 sec, QT 0,32 sec, 118 %. RR 110/85. Im Vergleich zum EKG vom 15. 4. 1970 Zunahme der muldenförmigen ST-Senkung in den links-präcordialen Ableitungen. T in V5 und V6 heute stärker präterminal negativ, in V4 etwas flacher. Zunahme der Zeichen einer Störung der Erregungsrückbildung.
6. 4. 1971 : F. 137/min, PQ 0,14 sec, QRS 0,09 sec, QT 0,28 sec, 108 %. RR 110/70. Im Vergleich zum EKG vom 27. 7. 1970 T in V4 bis V6 angedeutet negativ. T in II und aVF präterminal negativ. Störung der Erregungsrückbildung. Hinweis auf Außenschichtschaden. Kontrolle erforderlich.
16. 4. 1971 : F. 94/min, PQ 0,14 sec, QRS 0,07 sec, QT 0,32 sec, 102 %. RR 110/70. Im Vergleich zum 6. 4. 1971 Frequenzabnahme. Deutliche Abnahme der Zeichen einer Erregungsrückbildungsstörung. Tendenz zur Normalisierung.

17. 8. 1971 : F 106/min, PQ 0,13 sec, QRS 0,09 sec, QT 0,33 sec, 112 %. RR 150/110. Im Vergleich zum 16. 4. 1971 Sinustachykardie. Deutliche Störung der Erregungsrückbildung.
30. 8. 1971 : F 103/min, PQ 0,13 sec, QRS 0,09 sec, QT 0,32 sec, 108 %. RR 130/95. Abnahme der Zeichen der Erregungsrückbildungsstörung.
1. 10. 1971 : F 99/min, PQ 0,14 sec, QRS 0,08 sec, QT 0,32 sec, 108 %. RR 120/80. Im Vergleich zum 30. 8. 1971 weiterhin Sinustachykardie. T in linksprädodialen Ableitungen etwas höher geworden und nicht mehr gekerbt. Abnahme der Erregungsrückbildungsstörungszeichen.
- 19.11.1971 : F 96/min, PQ 0,15 sec, QRS 0,09 sec, QT 0,33 sec, 106 %. RR 110/90. Dociton^R-Th. Im Vergleich zum 30. 8. 1971 T heute in allen Ableitungen höher geworden, in III, aVF, V6 noch etwas abgeflacht. Heute nur Hinweis auf Erregungsrückbildungsstörung.
17. 12. 1971 : F 105/min, PQ 0,14 sec, QRS 0,09 sec, QT 0,37 sec, 125 %. Im Vergleich zur Aufnahme vom 19. 11. 1971 Frequenzzunahme. Angedeutete ST-Senkung in I, II, III, aVF, V3 bis V6. T in denselben Ableitungen abgeflacht und gekerbt. Zunahme der Zeichen einer Störung der Erregungsrückbildung. Deutliche Verlangsamung der QT-Zeit.
4. 1. 1972 : F 84/min, PQ 0,15 sec, QRS 0,08 sec, QT 0,36 sec, 109 %. RR 120/80. Dociton^R-Th. Im Vergleich zum 17. 12. 1971 T in allen Ableitungen höher geworden. Heute kein krankhafter Befund.

18. 10. 1972 : RR 130/100. Dociton-Th. Im Vergleich zur Aufnahme vom 4. 1. 1972 heute T in V3 von der ST-Strecke nicht abgrenzbar. In früheren Aufnahmen Tendenzen zu ähnlichen Umformungen, jedoch nicht so ausgeprägt. T in V5 und V6 eingekerbt. Geringe Zunahme der Zeichen einer Störung der Erregungsrückbildung.
25. 10. 1972 : F 87/min, PQ 0,15 sec, QRS 0,08 sec, QT 0,36 sec, 112 %. Im Vergleich zum 18. 10. 1972 keine Veränderung.
25. 11. 1972 : F 110/min, PQ 0,14 sec, QRS 0,08 sec, QT 0,32 sec, 111 %. Im Vergleich zum 25. 10. Frequenzzunahme. T in V4 - V6 heute etwas höher. Keine wesentliche Änderung in Kurvenform und Beurteilung.
21. 12. 1972 : F 103/min, PQ 0,15 sec, QRS 0,09 sec, QT 0,35 sec, 122 %. Im Vergleich zum 15. 11. 1972 Zunahme der T-Kerbung V5 und V6, sowie Zunahme der T-Abflachung in II und aVF. T in V6 präterminal negativ. Insgesamt Zeichen einer Störung der Erregungsrückbildung.
27. 11. 1972 : F 95/min, PQ 0,14 sec, QRS 0,08 sec, QT 0,34 sec, 110 %. RR 130/100. Im Vergleich zum 21. 11. 1972 weiterhin Sinusrhythmus. T in I, II, III, aVF, V3 - V6 heute etwas höher. Abnahme der Zeichen einer Störung der Erregungsrückbildung.
20. 3. 1973 : F 85/min, PQ 0,15 sec, QRS 0,09 sec, QT 0,38 sec, 115 %. RR 120/90. Dociton⁴-Th. Im Vergleich zur Aufnahme vom 27. 11. 1972 Verschiebung der Übergangszone nach rechts mit Drehung des Herzens um die Längsachse im Uhrzeigersinn. ST in V2 - V6 heute ange-

deutet gehoben. Insgesamt Zunahme der QRS-Schleife. Veränderungen können im Sinne eines Außenschichtschadens gedeutet werden.

4. 1973 : F 90/min, PQ 0,16 sec, QRS 0,08 sec, QT 0,34 sec, 108 %. RR 120/95. Im Vergleich zur Aufnahme vom 20. 3. 1973 heute Übergangszone zwischen V2 und V3. Weiterhin ST-Hebung in V1 - V4. Nicht mehr jedoch in V5 und V6. T heute in V2 deutlich höher geworden, T in V5 und V6 flacher geworden. Veränderungen müssen weiterhin im Sinne eines Außenschichtschadens aufgefaßt werden.

Phonocardiogramm:

23. 8. 1971 : Spindelförmiges sehr hochfrequentes Systolicum über der Herzspitze. Nicht in den Carotiden fortgeleitet.
21. 11. 1972 : 1. Ton unauffällig, 0,07 sec nach Beginn des ersten Tones frühsystolischer Click, spindelförmiges systolisches Geräusch danach.

Karotispulskurve:

23. 8. 1971 : Spricht für subvalvuläre Aortenstenose. Das alleinige Vorliegen einer Hyperzirkulation mit beschleunigtem Kontraktionsablauf ist nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen.
7. 10. 1971 : Jetzt erstmalig eindeutig pathol. Kurvenform der systolischen Welle mit Zweigipfeligkeit. (pathognomonisch für subvalvuläre Aortenstenose).

Apexcardiogramm:

7. 10. 1971 : (mit der Altmannkapsel) Über der Spitze unauffällige Kurvenform. Angedeutete Zweigipfeligkeit der systolischen Auswärtsbewegung. Befunde sichern die Diagnose der subvalvulären Aortenstenose weitgehend.

Venenpuls:

7. 10. 1971 : Alle Pulsanteile (A, C, X, V, Y) kommen deutlich zur Darstellung. Durch Preßversuch unterdrückbare hohe C-Welle, die am ehesten einer fortgeleiteten Schleuderbewegung des Ventrikels entspricht.

Beurteilung:

Für subvalvuläre Aortenstenose sprechen Klangcharakter und Punctum maximum des Systolicum. Form- und Zeitablauf der Carotispulskurve und die mäßig überhöhte Vorhofswelle im Apexcardiogramm.

Herzkatheder mit Angiographie wurde nicht durchgeführt wegen des eingeschränkten Allgemeinzustandes der Patientin.

EEG

7. 9. 1971 : Bei offenen Augen spärliche, unregelmäßige 9 - 10/sec Grundtätigkeit, 10 - 20 V. Diffuse, niedrige 5/sec, bis 30 V. Zeitweilig vermehrt flache 4/sec besonders hinten, bis 30 V.

Beurteilung:

Abnormes EEG mit spärlicher, unregelmäßiger Alpha-Tätigkeit (bei offenen Augen) und diffuse, unregelmäßige Theta-Tätigkeit. Keine Seitendifferenzen und Herdzeichen. (Entwick-

lungshemmung. Möglichkeit von Begleitzeichen einer diffusen Schädigung.)

5. 1. 1972 : Fläche bis 20 V hohe 20 - 12/sec Grundtätigkeit mit geringer Gliederung, teils auch etwas langsamer. Es dominiert streckenweise flache, rasche Tätigkeit in Abhängigkeit von Vigilanzverhalten. Keine verwertbare Seitendifferenzen. Erkennbarer on-off Effekt. Wechselnd flache Thetawellen bilateral eingestreut. Geringe Zunahme unter HV. Nach HV vermehrt langsame Potentiale, meist zeitlich bilateral gegliedert (vermutlich unregelmäßige bis atypische Einschlafstadien).

Beurteilung:

Wechselnd diffuse Unregelmäßigkeiten ohne Seitenhinweise oder näher eingrenzbarer Anomalien. Im Vergleich zum 7. 9. 1971 keine wesentliche Veränderung.

Grundumsatzbestimmungen

5. 10. 1971 : Soll: 131 ml/Kcal Meßwert 216
GU in + 65 % des Sollwertes 165

8. 10. 1971 : Soll: 131 ml/Kcal Meßwert 233
GU in + 78 % des Sollwertes 178

28. 11. 1972 : Soll: 128 ml/Kcal Meßwert 230
GU in + 80 % des Sollwertes 180

Puls - Blutdruck - Gewicht - Größe

Datum	Puls (f/min.)	RR li. (mm Hg)	Gewicht (kg)	Größe (cm)
26. 8.1969	100	140/100	34,6	157
13. 4.1970	100	110/ 85	35,0	163
14. 4.1970	92		34,6	
15. 4.1970	96		35,2	
16. 4.1970	106		35,0	
18. 4.1970	102		35,0	
21. 4.1970	92		35,6	
22. 4.1970	100		35,4	
23. 4.1970	120		35,7	
24. 4.1970	120		35,4	
25. 4.1970	100			
27. 4.1970	100	120/180	35,5	
1. 5.1970	100		35,5	
3. 5.1970	90			
4. 5.1970	100		35,6	
9. 5.1970	120	140/190	36,4	
25. 5.1970	80		37,5	163
26. 5.1970	110		37,5	
27. 5.1970	130/ 90			
30. 5.1970	95		37,2	
1. 6.1970	100	125/ 85	37,1	
3. 6.1970	100	125/ 85		
4. 6.1970	100		37,6	
8. 6.1970	100		37,5	
24. 7.1970	90		36,3	
27. 7.1970	100	130/ 70	37,6	
30. 7.1970	100	125/ 80	37,2	
3. 8.1970	100	130/ 90	37,1	
4. 8.1970	100	125/ 80	36,3	
5. 8.1970	90	135/ 95	36,5	
6. 8.1970	90	135/ 90	35,9	
7. 8.1970	100		36,1	
8. 8.1970	100		36,3	
12. 8.1970	100	125/ 85	36,5	

Datum	Puls (f/min.)	RR li. (mm Hg)	Gewicht (kg)	Größe (cm)
13. 8.1970	100	125/ 80	35,8	169
15. 8.1970			35,8	
17. 8.1970		115/ 80	36,9	
18. 8.1970		130/ 85	36,1	
21. 8.1970		140/ 80	37,5	
22. 8.1970			36,6	
24. 8.1970	100	130/ 85	36,5	
26. 8.1970	100		36,8	
28. 8.1970	100		36,1	
31. 8.1970			36,8	
2. 9.1970	100		37,0	
4. 9.1970	100	135/ 95	36,4	
5. 9.1970	120		36,6	
6. 9.1970	120			
8. 9.1970			36,3	
24.11.1970			36,5	
30.11.1970			36,7	
17.12.1970			37,9	
21.12.1970			38,0	
28.12.1970			37,0	
1. 2.1971			36,2	
3. 4.1971				
9. 4.1971	120			
12. 4.1971	120			
13. 4.1971			34,3	
16. 4.1971		120/ 65	32,7	
18. 4.1971	100		32,0	
19. 4.1971	100		31,8	
21. 4.1971	100		32,1	
23. 4.1971	80	130/ 75	32,5	
27. 4.1971	100	135/ 65	33,2	
28. 4.1971			33,0	
29. 4.1971	120		33,2	
30. 4.1971	120		33,5	

Datum	Puls (f/min)	RR li. (mm Hg)	RR re. (mm Hg)	Gewicht (kg)	Größe (cm)
3. 5.1971	120	135/ 80		33,8	
5. 5.1971		125/ 85		33,2	
10. 5.1971				33,5	
11. 5.1971				33,7	
12. 5.1971				33,0	
24. 6.1971	100	145/100		36,3	
25. 6.1971				34,9	
26. 6.1971				33,7	
28. 6.1971	110	125/ 80		35,2	
29. 6.1971	120			35,3	
1. 7.1971	110	130/ 75		35,3	
3. 7.1971				34,7	
4. 7.1971		130/ 75		34,9	
7. 7.1971		135/ 85		35,2	
16. 8.1971	108	135/105	150/110	36,5	
17. 8.1971	116	130/ 95	140/105	35,2	
18. 8.1971	108	130/ 90	145/110	35,7	
19. 8.1971	100	130/ 90	145/110	35,5	
20. 8.1971	110	130/100		35,6	
23. 8.1971	98	125/ 90	135/ 95	35,6	
	100	125/ 90	135/100	36,2	
27. 8.1971	96	130/ 95	125/ 90		
1. 9.1971	110	135/ 95		36,0	
4. 9.1971	100			35,9	
6. 9.1971	108	155/100		35,5	
7. 9.1971	120	145/110		35,0	
9. 9.1971	104	125/ 95			
1.10.1971	88	115/ 75		35,0	
3.10.1971	100	135/ 90		34,3	
5.10.1971				35,1	
4. 1.1972	80			34,8	
5. 1.1972	80			35,1	
7. 1.1972				36,0	
27. 1.1972				37,0	

Datum	Puls (f/min)	RR li. (mm Hg)	Gewicht (kg)	Größe (cm)
29. 5.1972			34,5	
28. 7.1972		125/100	35,0	
24.10.1972	110	135/ 75	34,5	
30.10.1972	100	130/ 60	34,6	
29.11.1972	100	145/110	33,6	
3.12.1972	115	130/100		
6.12.1972		130/ 95	35,1	
8.12.1972	100	140/110	35,1	
13.12.1972	90	130/ 90	33,9	
14.12.1972	90	125/ 90	34,7	
16.12.1972	90	125/ 80	34,4	
18.12.1972	120	120/ 90	34,6	
20.12.1972	100	110/ 65	34,3	
21.12.1972		125/100	34,5	
22.12.1972		110/ 60	35,1	
23.12.1972			34,3	
27.12.1972	90	130/100	35,4	

Temperatur: Die Körpertemperatur lag, von einzelnen Infektionskrankheiten abgesehen, im Durchschnitt zwischen 36,8 und 37,0 Grad Celsius.

c) Laboruntersuchungen

Chromosomenanalyse (Labor Dr. Murken)

10. 9. 1971 : Befund aus Zellkultur:
nach Zahl und Struktur unauffälliges
Chromosomenbild: 46 XX
Ausgewertete Mitosen: 11
45 Chr.: Ø
46 Chr.: 11
47 Chr.: Ø
Kein Anhalt für Chromosomenaberration.

Blutgruppe: 0/CDE
 c.e

Laboruntersuchungen:

Blutbild *): Rotes Blutbild

Datum	Hb (%)	Ery (Mio.)	FI
28. 8.1969	102	4,55	
9.1969	94	4,44	
9.1969	81		
13. 4.1970	77	5,6	
14. 4.1970	87	4,33	0,86
30. 4.1970	86		1,0
4. 5.1970	89	4,48	
26. 5.1970		4,26	0,93
24. 7.1970	88	4,60	1,02
20. 8.1970	89		0,97

	<u>Hb (g %)</u>		<u>Hb_E (· ·)</u>
5. 4.1971	14,1	4,99	28,3
6. 4.1971	15,2	5,3	28,8
8. 4.1971	14,3	4,03	30,2
15. 4.1971	11,6	4,19	27,8
16. 4.1971	12,5	3,81	32,0
4.1971	10,5	3,47	30,3
1.10.1971	14,0		
2. 1.1972	11,7		
3. 1.1972	11,0		
4. 1.1972	10,9	4,83	22,6
26. 1.1972	14,3	4,74	30,2
29. 5.1972	16,2		
19.10.1972	15,3		
30.10.1972	16,6	5,65	29,4
27.11.1972	12,8		
28.11.1972	14,2		
1.12.1972	12,0		
12.12.1972	10,1		
13.12.1972	11,6	4,33	27,0
16.12.1972	11,8	4,55	26,0
22.12.1972	11,2	4,18	26,8
23.12.1972	12,1	4,40	27,6

Laboruntersuchungen:

Blutbild *): Weißes Blutbild

Datum	Leuco.	Segm. (%)	Stab (%)	Jgl (%)	Lymph (%)	Plas (%)	Baso (%)	Eos (%)	Mono (%)
9.1969	5400	52	1		40			3	4
9.1969	4900								
13. 4.1970	5400								
14. 4.1970	4100	57	0,5		30		0,5	4	7,5
30. 4.1970	3800								
4. 5.1970	3500								
26. 5.1970	5500	61	3		29				7
24. 7.1970	4500	59	1		36		1		3
20. 8.1970	3900	42			48				10
25.10.1970	5600								
31. 3.1971	6200								
1. 4.1971	3500								
2. 4.1971	5000								
4. 4.1972	11400								
5. 4.1971	5300	77			16		1		3
6. 4.1971	15300								
7. 4.1971	9400								
8. 4.1971	5700								
13. 4.1971	4300	64	8		24				7
16. 4.1971	5900								
4.1971	3700				36			1	8
23. 6.1971	7500								
1.10.1971	6100								
2. 1.1972	4200								
3. 1.1972	3400								
4. 1.1972	2800	37	2		43		2		14
26. 1.1972	4300	58			29		1	1	1
29. 5.1972	4600								
11. 8.1972	4900								
19.10.1972	3600								
24.10.1972	3400								

Datum	Leuco	Segm (%)	Stab (%)	Jgl (%)	Lymph (%)	Plas (%)	Baso (%)	Eos (%)	Mono (%)
25.10.1972	2900								
30.10.1972	3900	60			56			1	3
7.11.1972	4200								
27.11.1972	8800								
28.11.1972	3800								
1.12.1972	4300								
12.12.1972	2600								
13.12.1972	2600	50			41			5	3
16.12.1972	4000	58			33			5	3
22.12.1972	3800	54			35		1	3	7
28.12.1972	4300	57			33		2	3	5
12. 1.1973	4700	58			34			1	7

*) Anm.: Normalwerte des Labors:

Hb 11 - 17,5 g %
 Ery 3,5 - 5,5 x 10⁶
 Hb_E 30 - 34 µµ

Leuco 4000 - 9000
 Stabk. 2 - 5 %
 Segm. 50 - 70 %
 Eos. 1 - 3 %
 Baso. 0 - 1 %
 Lympho. 22 - 25 %
 Mono. 4 - 8 %

Laboruntersuchungen

Eisen, Reticulocyten, Thrombozyten, Blutgerinnungswerte *):

Datum	Fe (mg %)	Retic.	Thrombo.	Quick (%)
28. 8. 1969	81			
9. 1969	45			
14. 4. 1970	60			70
26. 5. 1970	60	150 000		
20. 8. 1970	63			
8. 4. 1971				95
26. 1. 1971	11			
30.10. 1972	93	21 900	111 000	
3.12. 1972	16			
12.12. 1972		142 000		
13.12. 1972				53
21.12. 1972	19			
24.12. 1972		19 o/oo		

Gerinnungszeiten *):

8. 4. 1971 : Thrombinzeit: 17"
Natürliche Gerinnungszeit: 3'39"
subaquale Gerinnungszeit: 1'29"

*) Anm.: Normalwerte des Labors:

Thrombocyten: 200000 - 300000/mm³
Reticulocyten: 4 - 10 % (30000 - 50000/mm³)
Fe: 70 - 170 mg %
Quick (Thromboplastinzeit): 75 - 100 %
Thrombinzeit: 25 - 35 sec.
Natürliche Gerinnungszeit: bis 6 min.
Subaquale Gerinnungszeit: bis 6 min.

Laboruntersuchungen:

Natrium, Kalium, Chlor, Bicarbonat, Calcium, Phosphor,
Harnsäure *):

Datum	Na	K	Cl	Bic.	Ca	Po4	Harnsäure
			(mval/L)			(mg %)	
28. 8.1969	136	4,46	106				
14. 4.1970	140	3,8		22		3,18	
24. 4.1970	145	4,3					
25. 4.1970	138	4,45		20			
26. 5.1970	134	3,65	105	27		3,18	
24. 7.1970	136	4,1	100	26	9,2		
5. 8.1970				22			
31. 8.1970			85	20			
4. 9.1970			85	23			
3. 1971	137	4,8	98	26			
2. 4.1971	139	4,35	101				
5. 4.1971	135	4,2					
6. 4.1971	130	3,9	99				
8. 4.1971	130	3,9	99				
19. 4.1971	140	4,1					11,0
17. 9.1971							4,5
24. 9.1971	130	4,55					
19.11.1971	118	3,5					
17.12.1971	136	3,1	96	24			
4. 1.1972	130	3,9			9,9		
24. 3.1972	128	3,39					
25.10.1972	140	3,9	100		9,94		5,1
30.10.1972	136	4,15	100		11,8	3,63	
4.12.1972							8,3
12.12.1972	138	4,1		28			

*) Anm.: Normalwerte des Labors:

Natrium: 135 - 145 mval/L
 Kalium: 3,8 - 5,0 mval/L
 Chlor: 100 - 106 mval/L
 Bicarbonat: 25 - 30 mval/L
 Calcium: 9,2 - 10,4 mg %
 Phosphor: 2,6 - 4,5 mg %
 Harnsäure ♀: bis 6,1 mg %

Laboruntersuchungen:

GOT, GPT, alP, Bilirubin, Amylase, CPK, LDH *):

Datum	GOT (IE)	GPT (IE)	alP (IE)	Bilirubin (mg %)		α-Amylase (IE)		CPK (IE)	LDH (IE)
				ges:	dir:	Serum	Urin		
28. 8.69			94	2,55					
13. 4.70	55	106,7	98	2,55					
15. 4.70						2300			
20. 4.70				1,75					
1. 5.70			65			12000	2300		
26. 5.70	54,4	53,3	88	0,7		2300			
24. 7.70	21,0	27,0	75	1,3					
30. 7.70	19,7	12,5						59,2	136,7
4. 8.70	5,5							22,1	
6. 8.70		72,0		0,8					
20. 8.70	21,0	3,9	82	0,8	0,19				
31. 3.71						2300			
2. 4.71	9,7			0,9		2300		50,0	
5. 4.71	8,4		37	1,4	0,25				
7. 4.71	9,7		34						
29. 4.71	5,5								
19.11.71			60						
4. 1.72	45,6	64,0	45	0,7					
24. 3.72				0,5		2300			
25.10.72	12,0	12,0	45						
4.12.72			52						
12.12.72	8,0	7,0				2300			
13.12.72							12000		

*) Anm.: Normalwerte des Labors:

GOT: bis 16 IE

CPK: bis 50 IE

GPT: bis 16 IE

LDH: bis 40 - 120 IE

alP: 30 - 55 IE

Bilirubin: bis 1,0 mg %

α-Amylase: 250 - 2700 IE

Laboruntersuchungen:

Harnstoff-N, Kreatinin *):

<u>Datum</u>	<u>Harnstoff-N (mg %)</u>	<u>Kreatinin (mg %)</u>
28. 8.1969	12,5	0,45
14. 4.1970	17,0	0,6
26. 5.1970	17,0	0,6
24. 7.1970	16,5	0,7
2. 9.1970		
2. 4.1971	14,0	0,8
8. 4.1971	10,0	1,35
19. 4.1971		0,7
19.11.1971	28,0	1,1
17.12.1971	17,0	0,8
4. 1.1972	20,5	0,6
24. 3.1972	10,0	1,05
25.10.1972	19,0	0,8
12.12.1972	14,0	0,7

*) Anm.: Normalwerte des Labors:

Harnstoff-N: bis 20 mg %

Kreatinin: 0,6 - 1,3 mg %

Laboruntersuchungen:

Elektrophorese *):

Datum	Ges.Eiw. (g %)	Alb. (%)	α_1 - (%)	α_2 - (%)	β - (%)	γ -Globulin (%)
28. 8.1969	7,55	50	4	9	14	23
9.1969	7,92	48	6	10	14	22
14. 4.1970	8,52	52	4	6	14	24
24. 7.1970	8,55	49	3	9	14	25
20. 8.1970	8,36	44	4	10	15	27
3. 4.1971	6,96	50	6	10	12	
4. 1.1972	7,56	50	3	8	15	24
24. 3.1972	9,05	60	2	8	13	17
25.10.1972	7,65	50	3	12	15	20

*) Anm.: Normalwerte des Labors:

Gesamt Eiweiß : 6,5 - 8,0 g %

Relativwerte:

Prae-Albumin: 0 - 3 %

Albumin: 59 - 72 %

α_1 -Globulin: 1,8 - 4,2 %

α_2 -Globulin: 5,5 - 11 %

β -Globulin: 5,5 - 12 %

γ -Globulin: 9,5 - 18,5 %

Laboruntersuchungen:

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit:

<u>Datum</u>	<u>BKS</u>
28. 8.1969	7/17
9.1969	14/31
14. 4.1970	11/31
26. 5.1970	24/43
20. 8.1970	40/73
13. 4.1970	20/41
15. 4.1970	14/33
23. 4.1970	20/47
7. 5.1970	33/61
26. 5.1970	7/18
28. 7.1970	33/62
24. 8.1970	22/49
2. 9.1970	22/55
5. 4.1971	20/44
19. 4.1971	72/114
4. 1.1972	26/59
29. 5.1972	39/62
14.12.1972	45/90
19.12.1972	54/89

Laboruntersuchungen:

Urin *):

Datum	spG	ph	Z	Ac	Ubg	Bil	Eiw	Heglo
14. 4.1970			+	(+)	Ø	Ø	Ø	
4. 5.1970	1026		+	Ø	Ø	Ø	Ø	
26. 5.1970	1022	5,4	+	Ø	+	Ø	Ø	+
30. 7.1970			+	Ø	Ø	Ø	+	+
5. 8.1970	1020	5,2	+	Ø	Ø	Ø	Ø	
7. 8.1970	1026	5,4	+	Ø	Ø	Ø	Ø	
10. 8.1970	1021	6,0	+	Ø	Ø	Ø	Ø	
12. 8.1970	1026	5,4	+	Ø	Ø	Ø	Ø	
14. 8.1970	1026	5,4	+	Ø	Ø	Ø	Ø	(+)
17. 8.1970	1023	5,0	+	Ø	Ø	Ø	Ø	
19. 8.1970	1025	5,5	+	Ø	Ø	Ø	Ø	(+)
21. 8.1970			+	Ø	Ø	Ø	Ø	(+)
24. 8.1970	1020	5,4	+	Ø	Ø	Ø	Ø	
27. 8.1970	1020	5,4	+	+	Ø	Ø	Ø	
2. 9.1970	1025	5,0	+	++	Ø	Ø	Ø	+
4. 9.1970	1024	5,0	+	+	Ø	Ø	Ø	
7. 9.1970	1027	4,8	+	Ø	Ø	Ø	Ø	
8. 9.1970	1026	4,8	+	Ø	Ø	Ø	Ø	
9. 9.1970	1026	4,8	+	Ø	Ø	Ø	Ø	
18. 9.1970	1025	5,0	+	+	Ø	Ø	Ø	
25. 9.1970	1023		+	+	Ø	Ø	Ø	
2.10.1970	1030		+	(+)	Ø	Ø	Ø	
9.10.1970	1006	6,0	+	Ø	Ø	Ø	Ø	
23.10.1970	1020	5,0	+	+	Ø	Ø	(+)	
27.10.1970	1027		+	+	Ø	Ø	Ø	
31. 3.1971			+	Ø	Ø	Ø	Ø	
1. 4.1971			+	Ø	Ø	Ø	Ø	
13. 4.1971	1014	6,0	+	Ø	+	Ø	Ø	
2. 1.1972	1021	5,0	+	(+)	Ø	Ø	(+)	+
4. 1.1972	1030	6,0	+	Ø	+	Ø	(+)	(+)
19.10.1972	1022	5,6	+	Ø	Ø	Ø	+	+

Datum	spG	ph	Z	Ac	Ubg	Bil	Eiw	Heglo
25.10.1972	1026	5,0	+	Ø	Ø	Ø	Ø	
26.10.1972	1023	5,0	+	Sp.	Ø	Ø	Ø	(+)
28.10.1972			+	Ø	Ø	Ø	+	+
29.10.1972			+	Ø	Ø	Ø	+	+++
12.12.1972	1025	6,0	+	Ø	Ø	Ø	+	
13.12.1972	1022	6,0	+	Ø	Ø	Ø	+	+++
16.12.1972		5,0	+	+	Ø	Ø	(+)	
19.12.1972	1027	6,0	+	+	Ø	Ø	Ø	
21.12.1972	1037	6,0	+	Ø	Ø	Ø	Ø	

*) Anm.: Zeichenerklärung:

spG: spezifisches Gewicht
 Z: Zucker
 Ubg: Urobilinogen
 Bil: Bilirubin
 Eiw: Eiweiß
 Heglo: Heglotest

Laboruntersuchungen:

Urin *): Sediment

Datum	Ery	Leuc	pl	E rd	E Bakt	Zyl	Krist	Hefe
14. 4.1970	(+)							
4. 5.1970	(+)	+						
26. 5.1970	(+)	+						
30. 7.1970	+		+					
7. 8.1970			(+)					
10. 8.1970		(+)	(+)					
12. 8.1970	(+)	(+)	+					
14. 8.1970	(+)	(+)	(+)					
17. 8.1970	(+)	++			+			
19. 8.1970		+	++	+				
21. 8.1970	(+)		+					+
24. 8.1970	+	(+)	++	+				
27. 8.1970	+	(+)	+					
2. 9.1970	+	(+)	(+)					+
4. 9.1970	(+)	++	+				(+)	
8. 9.1970	(+)	(+)	(+)					
18. 9.1970	(+)	(+)	(+)	(+)			+	
25. 9.1970		(+)	(+)	(+)			+	
2.10.1970	(+)	(+)	+	+			(+)	
9.10.1970	(+)	+	+	+			(+)	
23.10.1970	(+)	(+)	(+)	(+)				
27.10.1970		(+)	(+)				+	
31. 3.1971		+	+					
1. 4.1971		+						
13. 4.1971		(+)	(+)		(+)		Ur	+
2. 1.1972	+	(+)	+					
4. 1.1972	(+)		+	+				
19.10.1972	++	(+)		(+)				
25.10.1972	(+)	(+)	(+)				Ox	+
26.10.1972	+	+	+					
12.12.1972	(+)	+	(+)	(+)				
13.12.1972	(+)	+	+					
16.12.1972	(+)	+	+				Ur	+

Datum	Ery	Leuc	pl E	rd E	Bakt	Zyl	Krist	Hefe
19.12.1972		++	+	+				
21.12.1972		++	++	+				

*) Anm.: Zeichenerklärung:

Ery: Erythrocyten
Leuc: Leucocyten
pl E: platte Epithelien
rd E: runde Epithelien
Bakt: Bakterien
Zyl: Zylinder
Krist: Kristalle

Laboruntersuchungen:

Rheumawerte:

28. 8.1969 : CRP: Positiv
Mod. Waaler-Rose Test: 1:32
Latex RA-Schnelltest : negativ

2.11.1972 : ASL: 200 ASE
CRP: wegen Lipämie nicht beurteilbar
Mod. Waaler-Rose Test: 1:28
Latex RA-Schnelltest: negativ
LE-Immunfl. Test: negativ

Blutgasanalyse:

30.11.1972 : Respiratorische Alkalose

Stuhl-Untersuchung:

Stuhl auf Ausnützung:

Sept. 1969 : Fett: Spur
Stärke: Spur
Fleischfasern: Ø

Laboruntersuchungen:

Cholesterin, Triglyceride *):

<u>Datum</u>	<u>Cholesterin (mg %)</u>	<u>Triglyceride (mg %)</u>
28. 8.1969	175	960
1. 9.1969	160	440
15. 9.1969	260	1500
14. 4.1970	165	540
24. 4.1970	175	1275
30. 4.1970	115	490
26. 5.1970	115	490
24. 7.1970	150	475
3. 8.1970	276	5660
6. 8.1970	260	1680
7. 8.1970	211	2784
8. 8.1970	260	2100
10. 8.1970	328	1920
10. 8.1970	336	2480
10. 8.1970	324	2560
11. 8.1970	351	2720
13. 8.1970	304	2650
14. 8.1970	275	2020
17. 8.1970	237	2110
18. 8.1970	327	3500
21. 8.1970	410	
26. 8.1970	548	9500
28. 8.1970		9500
30. 8.1970		10300
2. 9.1970	697	14000
4. 9.1970	734	
18. 9.1970	834	7920
25. 9.1970	396	5920
2.10.1970	450	3420
9.10.1970	384	3150
23.10.1970	560	4300

<u>Datum</u>	<u>Cholesterin (mg %)</u>	<u>Triglyceride (mg %)</u>
24.11.1970	333	2620
18. 1.1971	341	2280
19. 4.1971	110	280
29. 4.1971	155	650
19.11.1971	721	1076
17.12.1971	286	2140
26. 1.1972	710	6200
24. 3.1972	585	5104
25.10.1972	390	1500
31.10.1972	492	3988

*) Anm.: Normalwerte des Labors:

Cholesterin : bis 230 mg %

Triglyceride: bis 160 mg %

Laboruntersuchungen:

Lipoproteinelektrophorese:

Datum	Chylomicr.	β -Lipoprot.	prae β - Lipoprot.	α -Lipo- prot.	Chol. (mg %)	Trigl. (mg %)
28. 8.69			verstärkt		175	960
26. 5.70			verstärkt		115	490
24. 3.72	++	Schweifbild	bis prae β		585	5104
2.11.72	+	normal	Schweif- bild	normal	492	3988

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1969) 26.8. 27.8. 28.8. 29.8. 2.9. 3.9. 7.9. 10.9.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	262	315	275	216	214			
11.00 h	255	320	302	215	234			
14.00 h	202	181	196	190	148			
17.00 h	268	272	235	106	200			

Urinzucker

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	70,0	46,2		37,8	18,5	18,4	52,8	84,0
%-Glucose	5,0	4,4		2,1	3,0	3,3	4,8	6,5
Aceton	Ø	Ø		Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Datum (1969) 12.9. 13.9. 14.9. 15.9. 16.9. 17.9. 18.9. 19.9.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	273	285		290	241			345
11.00 h	285	258		253	231			345
14.00 h	236	230			259			207
17.00 h	261							

Urinzucker

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	17,5	30,9	47,5	47,3	65,0	32,0	65,0	117,3
%-Glucose	1,0	6,8	5,0	6,9	6,5	6,4	5,0	6,9
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1969) 20.9. 21.9. 22.9. 23.9. 24.9. 26.9. 27.9. 28.9.

Blutzucker (mg %)

9.00 h		370	325	291	330		285
11.00 h		233	204	255			
14.00 h				254			270
17.00 h				331			

Urinzucker

23 h-Urin

Gramm-Gluc.	180,5	59,0	23,8		99,4	50,4	22,0	25,0
%-Glucose	5,5	4,9	5,3		5,6	5,5	5,5	5,0
Aceton	ø	ø	ø		ø	ø	ø	ø

Datum (1970) 14.4. 15.4. 16.4. 17.4. 18.4. 19.4. 20.4. 21.4.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	280	350	225	278	208		225	
11.00 h	212		280		211		235	
14.00 h	214	258	223	283	237		195	218
17.00 h	200	260	218		213		288	414

Urinzucker

24 h-Urin

Gramm-Gluc.				28,0	45,9	14,0	30,0	25,0
%-Glucose				3,5	5,1	2,8	5,0	5,0
Aceton	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1970) 22.4. 23.4. 24.4. 25.4. 26.4. 27.4. 28.4. 29.4.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	240	248	238	365	320	245	254	290
11.00 h	285	240	245	339	315	265	340	264
14.00 h	226	306	444	324	309	241	294	370
17.00 h	320	304	420	350	285	358	308	369

Urinzucker

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	37,5		27,4	31,5	24,5	51,0	73,2	32,4
%-Glucose	5,4		3,9	6,3	3,5	5,1	6,1	5,4
Aceton	Ø		Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Datum (1970) 30.4. 1.5. 2.5. 3.5. 4.5. 5.5. 6.5. 7.5.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	231	338	270	190	230	258	259	381
11.00 h	285	396	355	319	140		250	370
14.00 h	300	316	300	285	145	315	314	245
17.00 h	300	296	320	285	271	385	376	400

Urinzucker

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	43,2		43,0		25,0		50,0	
%-Glucose	5,4		5,4		5,0		5,0	
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1970) 8.5. 9.5. 10.5. 11.5. 25.5. 26.5. 27.5. 28.5.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	262		303	215		240	250	346
11.00 h	304	290	362	270	210	280	225	315
14.00 h	350	437	292	226	284	275	200	
17.00 h	425	433	292	240	300	232	285	265

Urinzucker

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	25,8		25,0	18,2		8,0		39,9
%-Glucose	4,3		5,0	4,5		4,0		5,7
Aceton	(+)	(+)	(+)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Datum (1970) 29.5. 30.5. 31.5. 1.6. 2.6. 3.6. 4.6. 5.6.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	249	261	304	210	255	230	230	225
11.00 h	325	305	233	320	231	210	350	290
14.00 h	328	341		290	340		250	312
17.00 h	365			237	256	348	246	198

Urinzucker

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	10,4	13,8	42,0	22,0	57,0	10,0	56,8	50,8
%-Glucose	5,2	4,6	6,0	5,7	6,2	1,0	7,1	6,4
Aceton	Ø	(+)	(+)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1970) 6.6. 7.6. 8.6. 9.6. 10.6.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	211	306	246	230	260
11.00 h	290	288	248	298	290
14.00 h	363	348	274	303	289
17.00 h	437	324	348	253	272

Urinzucker

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	60,0	80,0	63,7	81,0	106,8
%-Glucose	4,0	5,0	4,7	5,4	6,1
Aceton	Ø	Ø	(+)	+	+

Blut- und Urinzuckerwerte vom 24. 7. - 9. 9. 1970 sind bei Versuch 1 (S.) aufgeführt.

Datum (1970) 18.9. 25.9. 2.10. 9.10. 13.10. 23.10. 27.10. 3.11.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	390	390	280	260	350	395	385	400
11.00 h	497	361	360	250	350	368		384
14.00 h	408	429	296	304	386	317	391	
17.00 h								

Urinzucker

24 h-Urin

Gramm-Gluc.

%-Glucose

Aceton	+	+	(+)	(+)		+	+
--------	---	---	-----	-----	--	---	---

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1970) 10.11. 17.11. 24.11. 30.11. 17.12. 24.12. 28.12.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	400	346	325	300	337	340	450
11.00 h	350	283	374	325	275	262	366
14.00 h		403					
17.00 h							

Urinzucker

24 h-Urin

Gramm-Gluc.		212,0		70,0	48,0	47,2	58,1
%-Glucose	5,5	5,3	6,6	7,0	4,5		
Aceton	Ø	+	+	+++	Ø	(+)	Ø

Datum (1971) 30.12. 8.1. 18.1. 1.2. 22.2. 22.3. 3.4. 4.4.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	350	400	380	330	285	380	242	181
11.00 h	308	360	356	310	280	560	219	200
14.00 h							150	203
17.00 h								

Urinzucker

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	56,8	53,0	45,9		50,0	50,0		
%-Glucose				5,2				
Aceton	Ø	(+)	(+)		(+)	(+)		

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1971) 5.4. 6.4. 7.4. 8.4. 9.4. 10.4. 11.4. 12.4.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	247	340	169		210	175	151	244
11.00 h	235	280	190		174	164	314	215
14.00 h	239	237			143	192	236	216
17.00 h	213	208			176	154	263	243

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	7,0		17,0		1,0	3,0	3,5	30,8
%-Glucose	0,9		3,6		1,0	1,5	1,0	2,2
Aceton	+		+		+	Ø	Ø	Ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	8,3	17,4	37,7	1,6	8,4	13,2	5,6	34,5
%-Glucose	0,6	3,0	4,1	0,5	1,2	1,1	1,1	2,3
Aceton	+	+	+	(+)	+	Ø	Ø	Ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	13,5	22,6	8,1	2,4	8,0		21,0	31,0
%-Glucose	1,8	3,9	2,7	0,4	2,0		2,0	3,1
Aceton	+	+	+	(+)	+		Ø	Ø

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	28,8		62,8		17,4		29,1	46,3
%-Glucose	0,9		3,2		1,7		1,5	1,2
Aceton	+	+	+	(+)	+		Ø	Ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1971) 13.4. 14.4. 15.4. 16.4. 17.4. 18.4. 19.4. 20.4.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	178	288	197	260	238	311	230	275
11.00 h	270	211	197		280	276	362	235
14.00 h	81	90	246	290	234	250	313	285
17.00 h	190	188	290	240	295	250	255	253

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	1,8	6,0	3,0	3,8		5,1	13,0	3,3
%-Glucose	1,2	2,8	2,0	1,5		3,4	2,6	1,1
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø		Ø	(+)	Ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc	8,3	10,0	7,7	6,3	15,2	4,2		12,4
%-Glucose	1,0	2,0	1,9	2,1	1,9	2,3		1,6
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	(+)	Ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.		28,0	8,5	8,4	6,4	55,5		
%-Glucose		2,0	1,0	3,0	3,2	3,7		
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	(+)	

24 h-Urin

Gramm-Gluc.		44,0	19,3	18,5		69,8		
%-Glucose		2,0	1,4	2,2		3,4		
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø		Ø	(+)	

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker :

Datum (1971) 21.4. 22.4. 23.4. 24.4. 25.4. 26.4. 27.4. 28.4.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	340	240	346	290		290	310	265
11.00 h	230	230	325	371	262	350	370	290
14.00 h	280	259	309	303	273	304	271	311
17.00 h	278	292	315	315	324	218	301	274

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	7,8			14,4	28,8	22,5	13,5	20,0
%-Glucose	2,5			3,2	4,8	4,5	3,5	5,5
Aceton	Ø			Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	8,6	35,0	7,7	45,2	23,8			20,0
%-Glucose	2,0	7,0	2,2	4,0	4,5			4,0
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	40,4	35,7	40,5	46,4	88,3	25,0	6,0	40,0
%-Glucose	4,4	3,1	3,0	4,0	4,6	5,1	4,0	4,9
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	56,8			106,0	140,9			86,5
%-Glucose	3,3			4,5	4,6			4,7
Aceton	Ø			Ø	Ø			Ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1971) 29.4. 30.4. 1.5. 2.5. 3.5. 4.5. 5.5. 6.5.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	310	270	387	351	241	230	330	343
11.00 h	245	230	360	301	320	290	380	280
14.00 h	284	339	307	274	255	284	335	322
17.00 h	311	295	344	276	276	288	273	346

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	15,2			6,0	4,4	15,5	3,0	45,0
%-Glucose	2,5			4,0		3,5	3,0	4,5
Aceton	(+)			Ø		(+)	Ø	Ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	7,5	13,7	25,5		15,0	20,8	23,5	
%-Glucose	3,0	3,5	3,0		3,0	4,0		
Aceton	(+)	Ø	Ø		(+)	Ø	Ø	

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	72,5	17,5	36,7		40,0	12,0	41,2	
%-Glucose	5,0	4,4	3,5		4,0	4,0		
Aceton	Ø	Ø	Ø		(+)	Ø	Ø	

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	95,2		68,2		70,5	35,8	109,7	
%-Glucose	4,3		3,3		3,6	3,9	4,4	
Aceton	(+)		Ø		(+)	Ø	Ø	

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1971) 7.5. 8.5. 9.5. 10.5. 11.5. 12.5. 24.5. 1.6.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	258	319	390	285	262	267	375	320
11.00 h	310	384	433	365		390	400	
14.00 h	347	300	375	497	381	377		
17.00 h	300	450	404	453	385	486		

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	18,0	29,5	6,9	19,2	12,0	8,3	17,8	
%-Glucose	4,5	4,9	2,3	5,5	4,0	3,3	5,0	5,0
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	18,6	28,0	19,2	36,8	9,2	36,2	20,3	
%-Glucose	3,1	4,0	3,2	4,6	4,6	7,1	5,8	5,0
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	42,0	56,1	42,0	65,2	83,2	38,2		
%-Glucose	5,6	3,4	3,8	5,1	5,2	5,6		5,0
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø		Ø

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	78,6	113,5	68,1	121,2	104,4	82,5		
%-Glucose	4,5	3,8	3,2	5,0	5,7	5,0		
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø		Ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1971) 21.6. 24.6. 25.6. 30.6. 7.7. 30.7. 17.8. 18.8.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	367	225	353	450		300	320
11.00 h		370	350	350	286	320	250
14.00 h		419	367	154		335	369
17.00 h		410	335			328	394

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	17,5		26,0	7,6		28,4
%-Glucose	5,0		5,2	2,0		4,0
Aceton	+++		(+)	+		Ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	17,5	47,7	54,2	40,5		38,0
%-Glucose	5,0	4,3	5,2	5,0		5,0
Aceton	+++	++	(+)	(+)		Ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	17,5		22,5	33,0		53,0
%-Glucose	5,0		4,5	5,5		5,0
Aceton	+++		(+)	(+)		Ø

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	52,5		102,7	81,1		119,4
%-Glucose	5,6		5,3	4,5		4,7
Aceton	+++		(+)	+		Ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1971) 19.8. 20.8. 21.8. 22.8. 23.8. 24.8. 25.8. 26.8.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	386	320	364	300	296	340	285
11.00 h	400	330	368	318	480	362	440
14.00 h	350	379			400	346	308
17.00 h	375	326	340	365	420	417	285

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	20,8	32,0	12,0	19,2	20,0	32,0	44,0
%-Glucose	4,0	4,0	4,0	4,0	5,0	4,0	5,0
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	32,8	40,0	18,0	28,0	54,0	32,8	35,0
%-Glucose	4,0	4,0	3,0	5,6	5,0	4,0	5,0
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	26,0	67,5	22,0	48,0	85,0	81,0	55,0
%-Glucose	4,0	4,5	4,4	6,0	5,0	4,5	5,0
Aceton	Ø	(+)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	79,6	139,5	52,2	95,2	159,0	145,8	134,0
%-Glucose	4,0	4,5	3,7	5,3	5,0	4,2	5,0
Aceton	Ø	(+)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1971) 27.8. 28.8. 29.8. 30.8. 1.9. 2.9. 6.9. 7.9.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	400	380	483	400	415		480	
11.00 h	479	463	460	450	450	320	500	396
14.00 h	495	447	363	466	456	488	458	478
17.00 h	487	518	590	612	410	555		358

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	20,0	30,6		31,9	27,0	22,2	47,0	52,5
%-Glucose	5,0	6,0		4,9	4,5	5,7	4,7	5,0
Aceton	Ø	(+)		+	+	+	+	(+)

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	28,3	42,0		44,0	58,8	55,0	52,0	55,0
%-Glucose	4,5	5,0		5,5	4,2	5,0	5,2	5,0
Aceton	Ø	(+)	(+)	Ø	(+)	+	(+)	Ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	43,3	45,0	23,0	54,0	39,1	45,0	63,0	85,5
%-Glucose	4,5	6,0	2,0	5,4	5,5	5,0	5,3	5,7
Aceton	Ø	(+)	(+)	Ø	Ø	(+)	(+)	Ø

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	90,6	117,6		129,9	124,9	122,2	162,6	193,0
%-Glucose	4,0	6,0		5,3	4,6	5,1	5,1	5,3
Aceton	Ø	(+)	(+)	+	+	+	(+)	(+)

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1971) 8.9. 9.9. 17.9. 1.10. 2.10. 3.10. 4.10. 5.10.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	330	370	380	500	500		408	385
11.00 h		370	480	466	560		500	490
14.00 h					390		355	446
17.00 h	458				364		500	417

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	25,9	27,5	18,5	28,0		30,0	42,9	28,0
%-Glucose	4,7	5,5	5,3	6,5		6,0	7,8	7,0
Aceton	+	(+)	(+)	Ø		+	+	Ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	66,0	42,8		21,7		45,8	33,0	13,6
%-Glucose	6,0	5,7		6,2		5,7	6,0	6,8
Aceton	+	Ø		Ø		+	+	Ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	39,0	27,5		21,7		69,6	23,2	25,4
%-Glucose	6,0	5,5		6,2		5,8	5,8	6,5
Aceton	+	Ø		Ø		+	Ø	Ø

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	130,9	97,8		72,2		145,8	91,1	67,0
%-Glucose	5,7	5,6		6,9		5,8	6,0	6,8
Aceton	+	Ø		Ø		+	+	Ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1971/72) 6.10. 7.10. 8.10. 22.10. 2.1. 3.1. 4.1. 5.1.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	319	455	280	444	352	395	378	315
11.00 h	480	500	380	434	407	403	243	292
14.00 h	413	372			375		335	345
17.00 h	425	475			364	315	422	427

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	34,2	72,0	18,2	
%-Glucose	5,8	6,0	5,2	
Aceton	Ø	Ø	+	

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	77,4	65,0	16,5	
%-Glucose	6,0	6,5	5,0	
Aceton	Ø	Ø	+	

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	43,2	52,0	18,6	37,5
%-Glucose	6,2	5,2	5,3	5,0
Aceton	Ø	Ø	+	(+)

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	144,8	189,0	53,3	72,0	22,5
%-Glucose	5,6	5,9	4,6	4,8	4,5
Aceton	Ø	Ø	+	Ø	Ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1972) 6.1. 7.1. 29.1. 29.2. 24.3. 28.4. 12.5. 29.5.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	619	455	386	386	430	358	381	465
11.00 h	416		450	440	390		402	465
14.00 h	367							
17.00 h	426							

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.			24,5	19,3	18,5	4,5		16,8
%-Glucose								
Aceton			Ø	Ø	Ø	Ø		Ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.			21,0	19,6	18,5	4,6		16,1
%-Glucose								
Aceton			Ø	(+)	Ø	Ø		Ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.			21,5	19,9	18,5	5,3		15,0
%-Glucose								
Aceton			Ø	(+)	Ø	Ø		Ø

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	24,4	29,1		66,6	58,8	55,9	14,4	47,9
%-Glucose	4,0	4,1						
Aceton	Ø	Ø		Ø	(+)	Ø		

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1972) 28.7. 11.8. 24.10. 26.10. 27.10. 28.10. 29.10.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	385	320		307	300	317	325
11.00 h	400	380	450	300		378	368
14.00 h				281	255	377	380
17.00 h					302		

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	14,7	17,8	17,9	6,0	22,0	13,5	4,5
%-Glucose			5,1	6,0	5,5	3,0	1,0
Aceton	Ø	Ø	Ø	+	(+)	Ø	Ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	15,4	17,8		25,3	23,1	8,8	10,0
%-Glucose				4,6	4,2	4,2	4,0
Aceton	Ø	Ø		+	(+)	Ø	Ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	15,4	18,2	28,7	18,9	15,3	15,3	15,3
%-Glucose			4,1	4,2	4,5	3,0	3,0
Aceton	Ø	Ø	Ø	+	(+)	Ø	Ø

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	45,4	53,9	53,6	50,2	60,4	37,6	29,8
%-Glucose			5,1	4,4	4,6	3,1	2,5
Aceton	Ø	Ø	Ø	+	(+)	Ø	Ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1972) 30.10. 31.10. 3.11. 4.11. 6.11. 26.11. 27.11. 28.11.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	370	302		360		380	390
11.00 h	275		248	290	374	480	351
14.00 h	420	456	305	255	309	418	472
17.00 h	513	483	315	438	287	376	416

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	14,4	15,5	46,5	18,0		20,6	11,8
%-Glucose	3,6	3,1	4,9	4,0		4,9	4,6
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø		Ø	Ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	53,3	60,0	40,0	70,0		46,8	64,1
%-Glucose	4,1	4,0	5,0	5,0		7,2	5,3
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø		Ø	Ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	69,6	97,5	42,5	70,0		57,2	30,6
%-Glucose	2,4	5,0	5,0	5,0		5,2	4,3
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø		Ø	Ø

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	137,3	173,0	129,0	158,0		124,6	106,5
%-Glucose	4,7	4,4	5,0	4,8		5,7	4,8
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø		Ø	Ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1972) 29.11. 2.12. 3.12. 4.12. 5.12. 6.12. 8.12.13.12.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	208
11.00 h	356
14.00 h	280
17.00 h	269

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	26,5	27,9	17,2	42,3	21,6
%-Glucose	4,9	4,7	4,3	4,7	4,8
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	50,5	25,5	22,5	22,8	18,4	24,6	41,4	16,2
%-Glucose	5,1	5,1	5,0	4,6	4,6	4,1	4,7	5,4
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	40,3	79,9	72,4	63,5	22,5	19,2	3,0
%-Glucose	4,8	4,7	5,1	4,7	4,5	4,8	2,0
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	121,4	99,1	89,4	82,2
%-Glucose	5,0	4,6	4,5	4,8
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1972) 14.12. 15.12. 16.12. 17.12. 18.12. 19.12. 20.12.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	252	376	301		485	465	
11.00 h	356	386	360	312	284	505	480
14.00 h	371	455	264	300	566	442	
17.00 h	354	348			444	462	

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	3,2	35,3	11,0		21,2	13,8	25,8
%-Glucose	1,6	4,7	4,4		5,3	4,6	4,7
Aceton	Ø	Ø	Ø		Ø	Ø	Ø

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	19,2	13,3	34,0	16,4	18,8	24,0	18,4
%-Glucose	3,7	3,8	4,6	4,0	4,7	4,8	4,6
Aceton	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.	66,4	11,5		24,0		25,8	28,2
%-Glucose	4,1	4,1		4,0		4,7	4,7
Aceton	Ø	Ø		Ø		Ø	Ø

24 h-Urin

Gramm-Gluc.	88,8	60,1				63,6	72,4
%-Glucose	3,8	4,4				4,7	4,7
Aceton	Ø	Ø				Ø	Ø

Laboruntersuchungen:

Blut- und Urinzucker:

Datum (1972/73) 21.12. 22.12. 12.1. 2.2. 14.3. 4.4.

Blutzucker (mg %)

9.00 h	526	430		440		417
11.00 h	510	460		447		457
14.00 h	539					
17.00 h	413					

Urinzucker

7.00 - 12.00 h

Gramm-Gluc.	23,5	27,0	14,4	17,6		
%-Glucose	4,2	6,0	4,1	5,1	4,0	
Aceton	Ø	Ø	+	Ø	Ø	

12.00 - 19.00 h

Gramm-Gluc.	25,2			17,5		
%-Glucose	5,6			5,0	3,8	
Aceton	Ø			Ø	Ø	

19.00 - 7.00 h

Gramm-Gluc.						
%-Glucose				4,9	4,4	
Aceton				Ø	Ø	

24 h-Urin

Gramm-Gluc.

%-Glucose

Aceton

Endokrinologische Untersuchungen:

Schilddrüse:

5.10.1971 : PBJ: 5,7 % (3 - 7,5 %)
8.10.1971 : PBJ: 6,7 % (3 - 7,5 %)

T₃-Test: 30 % (25 - 35 %)

17-Ketosteroide:

4. 5.1970 : In 1 000 ml Urinmenge: 4,2 mg
In der 24 h-Urinmenge: 3,1 mg in 750 ml
(unterer Normbereich)

7.10.1970 : In 1 000 ml Urinmenge: 6,1 mg
In der 24 h-Urinmenge: 20,1 mg in 3 300 ml
(über der Norm)

3.11.1972 : In 1 000 ml Urinmenge: 5,1 mg
In der 24 h-Urinmenge: 9,7 mg in 1 900 ml
(oberer Normbereich)

17-Hydroxycorticosteroide:

3.11.1972 : In 1 000 ml Urinmenge: 9,2 mg
In der 24 h-Urinmenge: 17,5 mg in 1 900 ml
(Normalwerte ♀: 5 - 18 mg)

Vanilinmandelsäure:

19. 8.1972 : In 1 000 ml Urinmenge: 2,0 mg
In der 24 h-Urinmenge: 5,7 mg in 2 840 ml
(Normalwert: 2 - 8 mg)

Keplertest:

1969: Normaler Befund

Insulinspiegel (IRI) *):

10. 8.1970 :	900 $\mu\text{E/ml}$
13. 8.1970 :	1100 $\mu\text{E/ml}$
14. 8.1970 :	1275 $\mu\text{E/ml}$
17. 8.1970 :	650 $\mu\text{E/ml}$
18. 8.1970 :	265 $\mu\text{E/ml}$
20. 8.1970 :	235 $\mu\text{E/ml}$
21. 8.1970 :	320 $\mu\text{E/ml}$
24. 8.1970 :	205 $\mu\text{E/ml}$
18. 9.1970 :	230 $\mu\text{E/ml}$
25. 9.1970 :	230 $\mu\text{E/ml}$
2.10.1970 :	175 $\mu\text{E/ml}$
5. 2.1971 :	305 $\mu\text{E/ml}$
31. 3.1971 :	360 $\mu\text{E/ml}$
2. 4.1971 :	320 $\mu\text{E/ml}$
30. 3.1972 :	81 $\mu\text{E/ml}$
30.11.1972 :	56 $\mu\text{E/ml}$

*) Anm.: Normalwert von Insulin im Nüchternserum: 20 $\mu\text{E/ml}$

Insulinantikörper

28. 8. 1970: Antikörperbildungsvermögen 13 % (entspricht dem Wert von insulinbehandelten Diabetikern; Bestimmung im Inselspital Bern.

2. Therapie (1969 -1973)

Antidiabetische Therapie *):

Datum	Insulinsorte	Insulin-Dosis		
		morgens	mittags	abends
26. 8.1969	Komb. Insulin Hoechst	36 IE	-	24 IE
7. 9.1969	" " "	36 IE	-	30 IE
11. 9.1969	" " "	40 IE	-	30 IE
19. 9.1969	" " "	44 IE	-	34 IE
29. 9.1969	" " "	50 IE	-	34 IE
13. 4.1970	" " "	50 IE	-	34 IE
19. 4.1970	" " "	70 IE	-	50 IE
24. 4.1970	Depot-Insulin Hoechst	50 IE		
	Alt-Insulin		20 IE (17.00 h)	
	Komb. Insulin Hoechst			20 IE
25. 4.1970	Komb. Insulin Hoechst	50 IE		
	Alt-Insulin		20 IE	
	Komb. Insulin Hoechst			20 IE
26. 4.1970	Komb. Insulin Hoechst	70 IE		50 IE
28. 4.1970	" " "	70 IE		50 IE
			+ 1 Silubin ret.	
29. 4.1970	" " "	70 IE		50 IE
			+ 2 Silubin ret.	
5. 5.1970	" " "	70 IE		50 IE
			+ 4 Silubin ret.	
8. 5.1970	" " "	70 IE		70 IE
			+ 4 Silubin ret.	
9. 5.1970	" " "	100 IE		70 IE
			+ 4 Silubin ret.	
26. 5.1970	" " "	100 IE		100 IE
			+ 4 Silubin ret.	
27. 5.1970	" " "	150 IE		100 IE
			+ 2 Silubin ret.	
29. 5.1970	" " "	150 IE		150 IE
			+ 2 Silubin ret.	
30. 5.1970	" " "	200 IE		150 IE
			+ 2 Silubin ret.	

Datum	Insulin-Sorte	Insulin-Dosis		
		morgens	mittags	abends
5. 6.1970	Komb. Insulin Hoechst	200 IE		200 IE
6. 6.1970	" " "	250 IE	+ 2 Silubin ret.	200 IE
23. 7.1970	" " "	150 IE	+ 2 Silubin ret.	
1. 8.1970	kein Insulin			
18. 8.1970	2650 Kal-Diät (140 g KH, 190 g Fett, 90 g Eiweiß) kein Insulin			
9. 9.1970	kein Insulin			
30.11.1970	"Novo" Lente Insulin	20 IE		
28.12.1970	" " "	24 IE		
1. 2.1971	" " "	40 IE		
22. 3.1971	keine Insulingabe mehr			
20. 4.1971	" " "	+ Silubin ret.	2 x 1 Drg.	
21. 4.1971	" " "	+ Silubin ret.	3 x 1 Drg.	
28. 4.1971	" " "	+ Silubin ret.	5 x 1 Drg.	
5. 5.1971	bis 1973 nur Diabetes-Diät			

*) Anm.: Angegeben sind jeweils nur die Tage, an denen die Dosis geändert wurde.

Diätetisch wurde immer eine Standarddiabetesdiät gegeben (180 g KH, 80 g Eiweiß, 60 g Fett; =1580 Kal), sofern nicht anders vermerkt.

Sonstige Therapie:

Antibiotica:

Ampicillin: 6. 4. - 12. 4. 1971 insgesamt 14 g wegen Sepsis
1.10. - 8.10. 1971 insgesamt 14 g wegen Sinusitis
und Otitis
2.11. - 6.11. 1971 insgesamt 10 g wegen Harnwegs-
infekt

Doxycyclin: 12. 4. - 5. 5. 1971 insgesamt 2,2 g wegen Sepsis
24.10. - 31.10. 1972 insgesamt 0,8 g wegen Thrombo-
phlebitis
12.12. - 24.12. 1972 insgesamt 1,2 g wegen unklaren
fieberhaften Abdominalbe-
schwerden.

Lokale Antibiotica-Behandlung in Form von Salben und Puder zur
Abheilung von ulcera und Paronychie.

Elektrolyte: 28. 8. - 8. 9. 1971 und ab 22. 11. 1971 Kalium-
substitution wegen Kaliummangel.

Natrium-Mangel wurde durch Na-Cl-reiche Kost aus-
geglichen.

Pyrazolon-Präparate: Sie wurden gelegentlich bei Schmerzen
und Temperaturerhöhungen verwendet.

Psychopharmaka: Wegen der subjektiven, zum Teil starken Herz-
beschwerden Verwendung von Diazepam- und Valeriana-
präparaten.

B-Rezeptoren Blocker: Wiederholt Einnahme von Propranolol bis
maximal 40 mg pro die wegen Herzbeschwerden bei
Verdacht einer subvalvulären Aortenstenose.

Eisenpräparate: Seit 1972 orale Eisen-Therapie.

Multivitamin-Präparate: zeitweise Vit. A, B, C, D, E.

Parenterale Ernährung (wegen Sepsis) 3. 4. 1971 - 6. 4. 1971:

pro die:

Intralipid 20 % 500,0 ml

Aminofusi n 1000,0 ml

Literaturliste

- Aarseth, S.: Lipoatrophic Diabetes. Diabetol. 3, 535 (1967).
- Bamatter, F.: Leprechaunisme. Rev. med. Suisse rom. 84, 494 - 502 (1964).
- Bandmann, H.-J., Romiti, N., Stehr, K.: Beitrag zur Klassifizierung der Acanthosis nigricans. Der Hautarzt 16, 492 - 498 (1965).
- Berardinelli, W.: An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: Report of 2 cases. J. clin. Endocr. 14, 193 - 204 (1954).
- Berg, S.W., Jersild, R. A., Powell, R. C.: Total lipodystrophy: Studies of lipid synthesis and release. J. lab. clin. Med. 76, 1005 - 1013 (1970).
- Bodarenko, B. A. und Maksimov, V. A.: Lipodystrophy cases in disorders of hypothalamus. Klin. Med. (Mosk.) 38, 125 - 135 (1960).
- Boudin, G., De Gennes, J.-L., Pepin, B., Barraine, R., Saltiel, H.: Diabète lipoatrophique avec manifestations neurologiques. Bull. Soc. Med. Paris 114, 895 - 918 (1963).
- Brubaker, M. M., Levan, N. E., Collip, P. J.: Acanthosis nigricans and congenital total lipodystrophy. Arch. Derm. 91, 320 - 325 (1965).
- Brunzell, John D., Shankle, S. W., Bethune, J.E.: Congenital Generalized Lipodystrophy accompanied by cystic angiomatosis. Ann. In. med. 69, 501 - 516 (1968).
- Brunzell, J. D., Porte, D., Bierman, E.L.: On the mechanism of lipoatrophie and congenital lipodystrophy. Clin. Re. 17, 122 - 130 (1969).
- Chalmers, T. M., Kekwick, A., Pawan, G. L. S.: On the fat-mobilising activity of human urine, Lancet 1958 II, 866 - 869.
- Chalmers, T. M., Pawan, G. L. S., Kekwick, A.: Fat-mobilising and ketogenic activity of urine extracts: Relation to corticotrophin and growth hormone. Lancet 1960 II, 6 - 9.

- Choremis, K. B., Constantinides, B., Kattamanis, Ch. A.: Congenital type of generalized lipodystrophy. *Acta paediat. Scand.* 54, 175 - 179 (1965).
- Corner, B. D.: Lipoatrophic diabetes. *Arch. Dis. Childh.* 27, 300 - 301 (1952).
- Costam, G. R.: Die Klinik des Diabetes melitus, in: Labhardt: Klinik der inneren Sekretion. Berlin-Heidelberg-New York (Springer, 1971).
- Craig, J. W., und Miller, M.: Lipoatrophic Diabetes, in: Williams, R. H.; Diabetes. New York (Hoeber, 1960).
- Davis, J., Feiwei, M.: Lipodystrophy, gigantism and hyperlipämia with xanthomatosis and acanthosis nigricans. *Brit. H. Derm.* 69, 229 - 230 (1957).
- Dèrot, M., Rosselin, G., Assan, R., Tchobroutsky, G.: Taux plasmatiques de l'insuline et de l'hormone de croissance dans deux cas de diabète lipoatrophique. *Bull. Soc. Pris* 117, 601 - 605 (1966).
- Donohue, W. L., Uchida, J.: Leprechaunism. A euphism for a rare familial disorder. *J. Pediat.* 45, 505 - 519 (1954).
- Drapkin, A.: Lipoatrophic diabetes in: Clinical diabetes mellitus, Ellenberg, M., and Rifkin, New York (Mc Grawtill, 1962).
- Fairney, A., Lewis, G., Cottom, D.: Total lipodystrophy. *Arch. Dis. Childh.* 44, 368- 372 (1969).
- Fischer, F.: Kindlicher Diabetes und Retinopathie. *Ber. dtsh. ophthalm. Ges.* 69, 81 - 86 (1969).
- Fosbrooke, A. S., Segall, M. M.: Observations on fat and carbohydrate metabolism in generalized lipodystrophy. *Biochem. J.* 112, 33 - 34 (1969).
- De Gennes, I. L., Saltiel, H., Tremolieres, J., Apfelbaum, M., Landat, P.: Revision de l'exploration métabolique et endocrinienne d'un cas de diabète lipoatrophique. *Presse med.* 75, 2605 - 2610 (1967).
- Gold, R. H., Steinbach, H. L.: Lipoatrophic diabetes mellitus (generalized lipodystrophy). Roentgen findings in two brothers with congenital disease. *Am. J. Roentgenol.* 10, 884 - 896 (1967).

- Güell-González, J. R., De Acosta, O. M., Alvarez-Martin, E., Arce-Hidalgo, B., Novarro-Lauten, A., Diás-Diás, O.: Bone lesions in congenital generalized lipodystrophy. *Lancet* 1971 II, 104 - 105.
- Guihard, J., Tessièr, R., Laniece, M., Foucauld, J. P., Sibireff, J.-J., L'Hirondel, J.: Diabète lipoatrophique (Syndrom de Lawrence). (Nouvelle observation). *Ann. Pédiat.* 18, 633 - 643 (1971).
- Hamwi, G. J., Kruger, F. A., Eymont, M. J., Scarpelli, D. G., Gwinup, G., Byron, F.: Lipoatrophic diabetes. *Diabetes* 15, 262 - 268 (1966).
- Hansen, A. E., McQuarrie, J.: Serum and tissue lipids in a peculiar type of generalized lipodystrophy (lipohistioidiæresis). *Amer. Dis. Child.* 60, 754 (1940).
- Havel, R. J., Basso, L. V., Kane, J. P.: unveröffentlicht, nach: Piscatelli, R. L., Vieweg, W. V. R., Havel, R. J.: Partial Lipodystrophy. *Metabolic Studies in three patients.* *Ann. Int. Med.* 73, 963 - 970 (1970).
- Hennes, A. R. und Shreeve, W. W.: Hormonal effects on C-14 acetate metabolism in human. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 100, 246 - 250 (1959).
- Heuk, F.: Der röntgenologische Nachweis Generalisierter Osteopathien. *Der Internist* 3, 252 - 267 (1962).
- Jiménez Diaz, C. Rodriguez-Minon, J. L., Arrieta, F.: El síndrome lipodistrofia e steatosis hepatica y diabetes resistente. *Re. clin. esp.* 86, 9 - 13 (1962).
- Jolliff, J. W., Craig, J. W.: Lipoatrophic diabetes and mental illness in three siblings. *Diabetes* 16, 708 - 714 (1967).
- McKean, W. J., Dixon, S. R., Gwynne, J. F., Irvine, R. O. H.: Case of lipodystrophy. *Brit. Med. J.* 2, 464 (1970).
- Kem, D., Collin, D., Martin, C.: Immunoreaktive glucagon in total lipodystrophy. *Clin. Res.* 18, 122 (1970).
- Kekwick, A., Pawan, G. L. S.: An experimental approach to the mechanism of weight loss. II. A comparison of effects of thyroxine, mobilizing substance (FMS) and food deprivation in achieving weight loss in mice. *Metabolism* 12, 222 - 237 (1963).

- Kliment, J., Vendl, L.: Lipodystrophie se svalovon hypertrofii. Cs. Pediat. 19, 425 - 436 (1964), erwähnt von Seip (1971).
- Kikkawa, R., Mitsuru, H., Yuhio, S., Kanji, I.: Lack of ketosis in lipoatrophic diabetes. Diabetes 21, 827 - 831 (1972)
- Kruger, F. A., Carhart, J. M., Austad, R. A.: The glucose-fatty acid cycle and the liver. J. Lab. Clin. Med. 64, 876 (1964).
- Lajouanine, P., Canet, J., Pemel, G., Reucki-Barre, M.-J.: La nephropathie dans la lipodystrophie progressive. Ann. Pédiat. 44, 33- 41 (1968).
- Langsch, H. G., Michaelis, D., Fischer, U.: Ungewöhnliches Krankheitsbild einer Patientin mit insulinresistentem Diabetes mellitus und hochgradiger Lipodystrophie. Dts. Gesundh. Wes. 24, 14 - 18 (1969).
- Lawrence, R. D.: Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipaemia and other metabolic disturbances. Lancet, 1946 I, 724 - 731, 773 - 775.
Therre types of human diabetes. Ann. Intern. Med. 43, 1199 - 1208 (1955).
- Louis, L. H., Conn, J. W., Minick, M. C.: Lipoatrophic diabetes. Isolation and characterisation of an insulin antagonist from urine. Metabolism 12, 867 - 886 (1963).
- Louis, L. H., Conn, J. W., Minick, M. C.: A diabetogenic polypeptide from bovine adenohypophysis similar to that excreted in lipoatrophic diabetes. Metabolism 15, 308 - 324 (1966).
- Louis, L. H., Conn, J. W.: A urinary diabetogenic peptide in proteinuric diabetic patients. Metabolism 18, 556 - 569 (1969).
- Marbry, C. Ch., Hollingsworth, D. R.: Failure of hypophysectomy in generalized lipodystrophy. J. Pediat. 81, 990 - 992 (1972).
- Marchessault, J. H. V., Quebec, Canada: persönliche Mitteilung, nach Seip (1971).

- Oseid, S.: Studies concerning carbohydrate and lipid metabolism in generalized lipodystrophy. Arch. Dis. Childh. 42, 566 (1967).
(1971) Mitteilung von Seip (1971).
- Pachioli. R., Olivi, O., Genora, R.: La lipodistrophia, un quadro di panipерpituitarismo anteriore nell' infanzia. Minerva pediat. 18, 1387 - 1894 (1966).
- Pavel. J., Cimpeanu, S., Nicolesco, M., Bonaparte, H., Petrovici, G., Stoian, N.: Le diabète lipo- trophique est-il un diabète lipidique? Presse méd. 71, 1279 - 1282 (1963).
- Pieragostini, R., Girotti, F., Midulla, M.: Lipodistrophia e gigantismo in un bambino con tumore endocranico. Minerva pediat. 21, 1836 - 1936 (1969).
- Pierron, H., Pierrimond, H., Orsini, A.: Lipoatrophie généralisée chez un enfant de trois ans partumeur diencephalique. Arch. frans. Pédiat. 24, 827 (1967).
- Piscatelli, R.-L., Vieweg, W. V. R., Havel, R. J.: Partial Lipodystrophy. Ann. Int. Med. 73, 963 - 970 (1970).
- Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., Newsholme, E. A.: The glucose fatty-acid cycle; its role in insuline sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963 I, 785 - 789.
- Reed, W. B., Dexter, R., Corley, Ch., Fish, Ch.: Congenital lipoatrophic diabetes with acanthosis nigricans. Arch. Derm. (Chicago) 91, 326 - 332 (1965).
- Reed, W. B., Rafsdale, W., Curtis, A. C., Richards, H. J.: Acanthosis nigricans in association with various genodermatoses. With emphasis on lipoatrophic diabetes and Prader-Willi Syndrome. Acta derm. venereal. 48, 465 - 473 (1968).
- Renold, A. E., Corofford, O. B., Staufacher, W., Jeanrenaud, B.: Hormonal control of adipose tissue metabolism with special reference to the effects of insuline. Diabetol. 1, 4 - 12 (1965).
- Ruvalcabe, R. H. A., Kelley, V. C.: Lipoatrophic diabetes. II. Metabolic studies concerning the mechanism of lipaemia. Amer. J. Dis. Child. 109, 287 - 294 (1965).

- Samaan, N. A. und Craig, J. W.: Serum insulin and growth hormone in lipoatrophic diabetes. *Metabolism* 18, 460 - 468 (1969).
- Schafer, J. A., Steinke, J., Yaffe, S., Dagenais, Y. M.: Elevated serum insulin-like activity in patients with lipodystrophy. *Am. J. Dis. Child.* 109, 287 - 294 (1965).
- Schwartz, R., Schafer, J. A., Renold, A. A.: Generalized lipodystrophy, hepatic cirrhoses, disturbed carbohydrate metabolism and accelerated growth (lipoatrophic diabetes). *Am. J. Med.* 28, 973 - 985 (1960).
- Seip, M.: Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome? *Acta paediat. scand.* 48, 555 - 574 (1959).
Congenital total lipodystrophy. In: Bajusz, E.: An introduction to clinical neuroendocrinology. Basel-New York (Karger) (1967).
Generalized lipodystrophy, *Ergen. Inn. Med. u. Kärkh.* 31, 59 - 95 (1971).
- Seip, M., Trygstad, O.: Generalized lipodystrophy. *Arch. Dis. Childh.* 38, 447 - 453 (1963).
- Senior, B.: Lipodystrophic muscular hypertrophy. *Arch. Dis. Child.* 36, 426 - 431 (1961).
- Senior, B., Gellis, S. S.: The Syndroms of total and partial lipodystrophy. *Pediat.* 33, 593 - 612 (1964).
- Senior, B., Loridan, L.: Fat cells funktion and insuline in a patient with generalized lipodystrophy. *J. Pediat.* 74, 972 - 975 (1969).
- Steinberg, T., Gwinup, G.: Lipodystrophy. A variant of lipoatrophic diabetes. *Diabetes* 16, 715 - 721 (1967).
- Taton, J., Malczewski, B., Wisniewska, A.: Studies of the pathogenesis of lipoatrophic diabetes: A case of adipose tissue associated with insulin-resistant diabetes mellitus and hepatosplenomegaly. *Diabetol.* 8, 319 - 325 (1972).

- Torikai, T., Fukuchi, S., Sasaki, C., Ishigaki, J., Isawa, K., Suzuki, A., Namiki, T., Hashimoto, N., Hashimoto, S.: Two sibling cases with lipoatrophic diabetes. *Endocrin. Jap.* 12, 197 - 208 (1965).
- Tourniaire, J., Guinet, P., Mornex, R., Veyrat, A., Maguien, J.M.: Diabète lipoatrophique. Etudes clinique et biologique d'un cas atypique. *Sem. Hop. Paris* 44, 3289 - 3297 (1968).
- Trygstad, O.: Preparation of a human pituitary lipid-mobilizing factor (LMS) with hypercalcaemic and hyperglycaemic effects in rabbits. *Acta endocrinol. (Kbh)* 56, 81 - 108 (1968).
- Trygstad, O.: The lipid mobilizing effect of some pituitary glands preparations. *Acta endocrinol. (Kbh)* 56, 626 (1967).
- Trygstad, O., Foss, I.: Inhibition by human serum of the adipocinetic effect of human pituitary lipid-mobilizing factor (LMF) in rabbits. *Acta endocrinol. (Kbh)* 57, 81 - 108 (1957).
- Trygstad, O., Foss, I.: Inhibition by human serum of the adipocinetic effect of a human pituitary lipid mobilizing factor. *Acta endocrinol.* 71, 443 - 453 (1972).
- Tzagournis, M., George, J., Herrold, J.: Increased growth hormone in partial and total lipodystrophy. *Diabetes* 22, 388 - 396 (1973).
- Wesenberg, R. L., Gwinn, J. L., Barnes, G. R.: The roentgenographic findings in lipodystrophy. *Amer. J. Roentgenol.* 103, 154 - 164 (1968).
- Williams, R. H.: *Diabetes*. New York (Hoeber) (1969).
- Witzgall, H.: Hyperlipämische Lipoatrophie. *Ärzt. Wschr.* 12, 1093 - 1100 (1957).
- Ziegler, L. H.: Lipodystrophies: Report of seven cases. *Brain* 51, 147 - 167 (1928).
- Zöllner, N.: Fett in Diät und Ernährung. Theorie und Praxis. *Regensburger ärztl. Fortbildung* 14, 133 (1966).

Für die Möglichkeit, an der Medizinischen Poliklinik diesen seltenen und interessanten Krankheitsfall bearbeiten zu können, bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. N. Zöllner.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. G. Wolfram und Dr. med. W. Dörfler danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit.

L E B E N S L A U F

Ich bin am 30. Okt. 1944 als Sohn des praktischen Arztes Dr. Odo Seidl und seiner Ehefrau Gertraud, geb. Werner, in Eger geboren. Nach vier Jahren Volksschule in Waldsassen besuchte ich von 1954 bis 1963 das Humanistische Gymnasium des Benediktinerklosters Ettal, wo ich auch das Abitur machte.

Ich studierte von 1963 bis 1969 an der Universität München Humanmedizin. 1969 legte ich die Ärztliche Prüfung ab und erlangte nach Beendigung der Medizinalassistentenzeit im April 1972 die Approbation als Arzt.

Von Mai 1972 bis Juni 1974 arbeitete ich in einer Ärztlichen Allgemeinpraxis.

Seit 1971 studiere ich an der Münchner Universität Soziologie und Philosophie im Rahmen einer medizinsoziologischen Weiterbildung. Ich bin zur Zeit Doktorand an der Staatswirtschaftlichen Fakultät.

Seit 1966 bin ich verheiratet. Ich habe drei Kinder.

